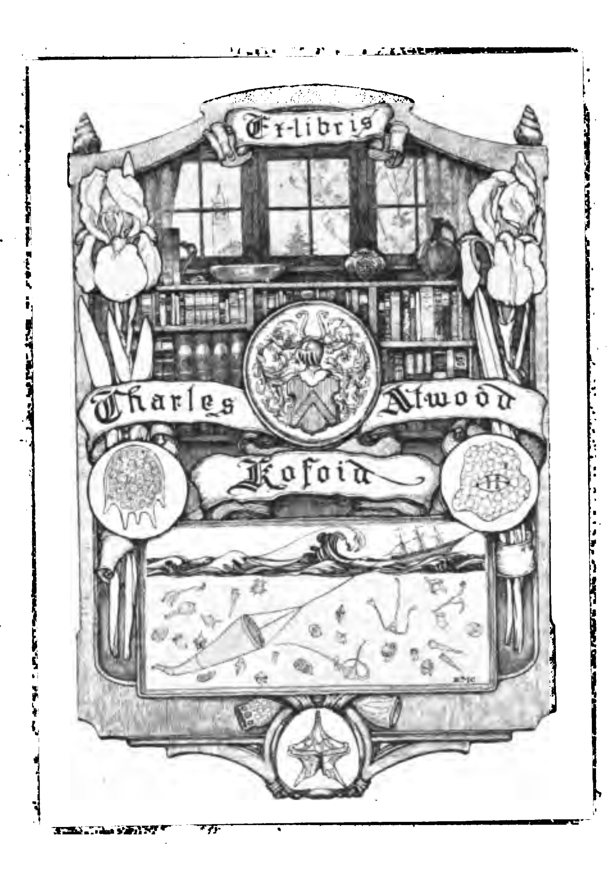
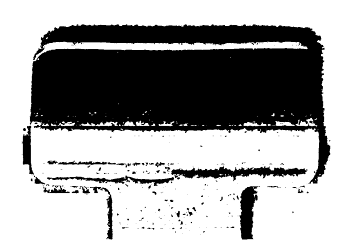
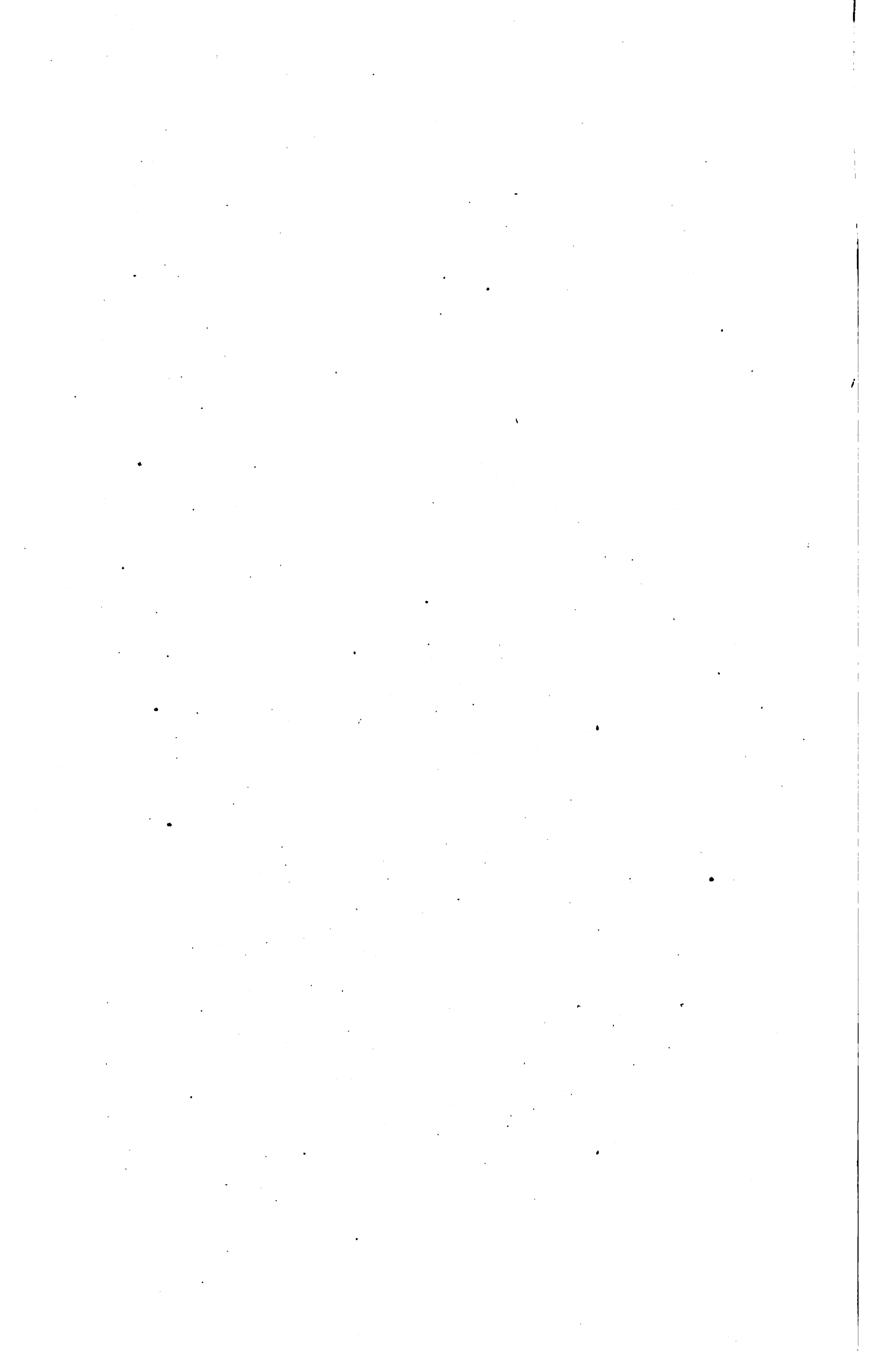

UC-NRLF
$B 241 024


Ex-libris
Charles Atwood
Kofoid



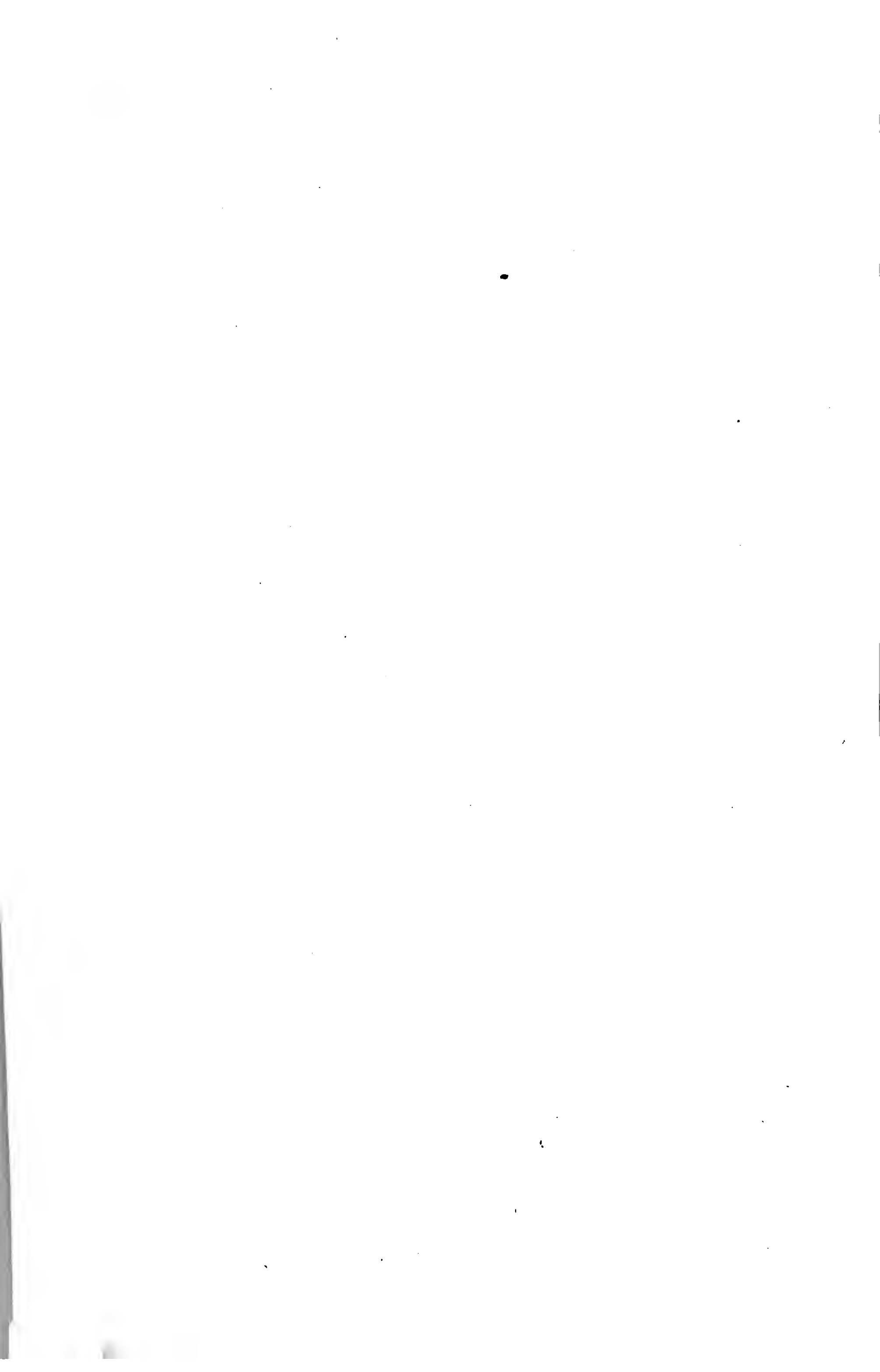




Grundzüge

der

Allgemeinen Mikrobiologie.



Grundzüge

der

Allgemeinen Mikrobiologie.

Von

Dr. M. Nicolle,

Direktor des Kaiserlichen Instituts für Bakteriologie zu Constantinopel.

Ins Deutsche übertragen

von

Dr. med. H. Dünschmann.

Berlin 1901.

Verlag von August Hirschwald

NW., Unter den Linden 68.

Vorrede des Autors.

En adressant, il y a peu de mois, à notre ami le Dr. Dünschmann, un exemplaire de cet ouvrage, nous ne pensions qu' à lui rappeler les moments agréables que nous avons jadis passés ensemble à l'Institut Pasteur. Il a bien voulu nous proposer de traduire notre livre et se charger lui-même de ce travail ingrat, malgré ses occupations scientifiques. Nous ne saurions trop le remercier ici de cette preuve de bonne amitié. Elle se manifeste d'ailleurs encore par l'exactitude scrupuleuse avec laquelle a été faite la traduction et — si notre opinion peut avoir de la valeur en matière d'une langue qui n'est point la nôtre — par la clarté et la sobre recherche du style. Nous n'aurons garde d'oublier également nos éditeurs, M. M. Doin et Hirschwald, qui ont tout fait pour faciliter l'apparition de l'ouvrage.

Celui-ci ne diffère de la version française que par quelques modifications de détail.

L'auteur se rappelle avec plaisir le temps qu'il a passé jadis dans le laboratoire du vénéré Geheimrath Prof. von Kölliker et il espère que les étudiants allemands feront bon accueil au livre ecrit par un de leurs aînés.

Nichan-Tach, Mars 1901.

Vorrede des Übersetzers.

Wenn wir hiermit dem deutschen Leser die Uebersetzung eines Werkes vorlegen, das aus der Schule Pasteurs hervorgegangen ist und im Wesentlichen die dort vertretenen wissenschaftlichen Ansichten wiedergiebt, so geschieht dies deshalb, weil die beiden Hauptteile, in welche das Werk zerfällt, beide durch ganz bestimmte Vorzüge ausgezeichnet sind, die es wünschenswerth erscheinen lassen, den Gebrauch des Buches unsern Landsleuten thunlichst zu erleichtern.

Der erste Teil zeigt nämlich in hervorragendem Grade die besonderen Eigenschaften, welche immer die Stärke der Pariser bakteriologischen Schule ausgemacht haben: Dieser Teil wird in mustergültiger Weise (zwar auch der morphologischen, besonders aber) der chemischen Seite der Mikrobiologie gerecht, enthält also namentlich auch die Grundzüge dessen, was wir bis jetzt über die Enzyme wissen.

Der zweite Teil dagegen, der eine kritische Darstellung des wichtigsten Teiles der allgemeinen Pathologie enthält, wird deshalb dem deutschen Leser besonders willkommen sein, weil er eine eingehende und, wie wir glauben, unbefangene Kritik der Argumente und Thatsachen enthält, auf welche sich die heutigen Vertreter humoraler Anschauungen glauben stützen zu können. Es versteht sich von selbst, dass bei dem Standpunkte, den der Verfasser selbst einnimmt, die grundlegenden Arbeiten Metschnikoff's und seiner Schüler die volle, ihnen zukommende Würdigung erfahren.

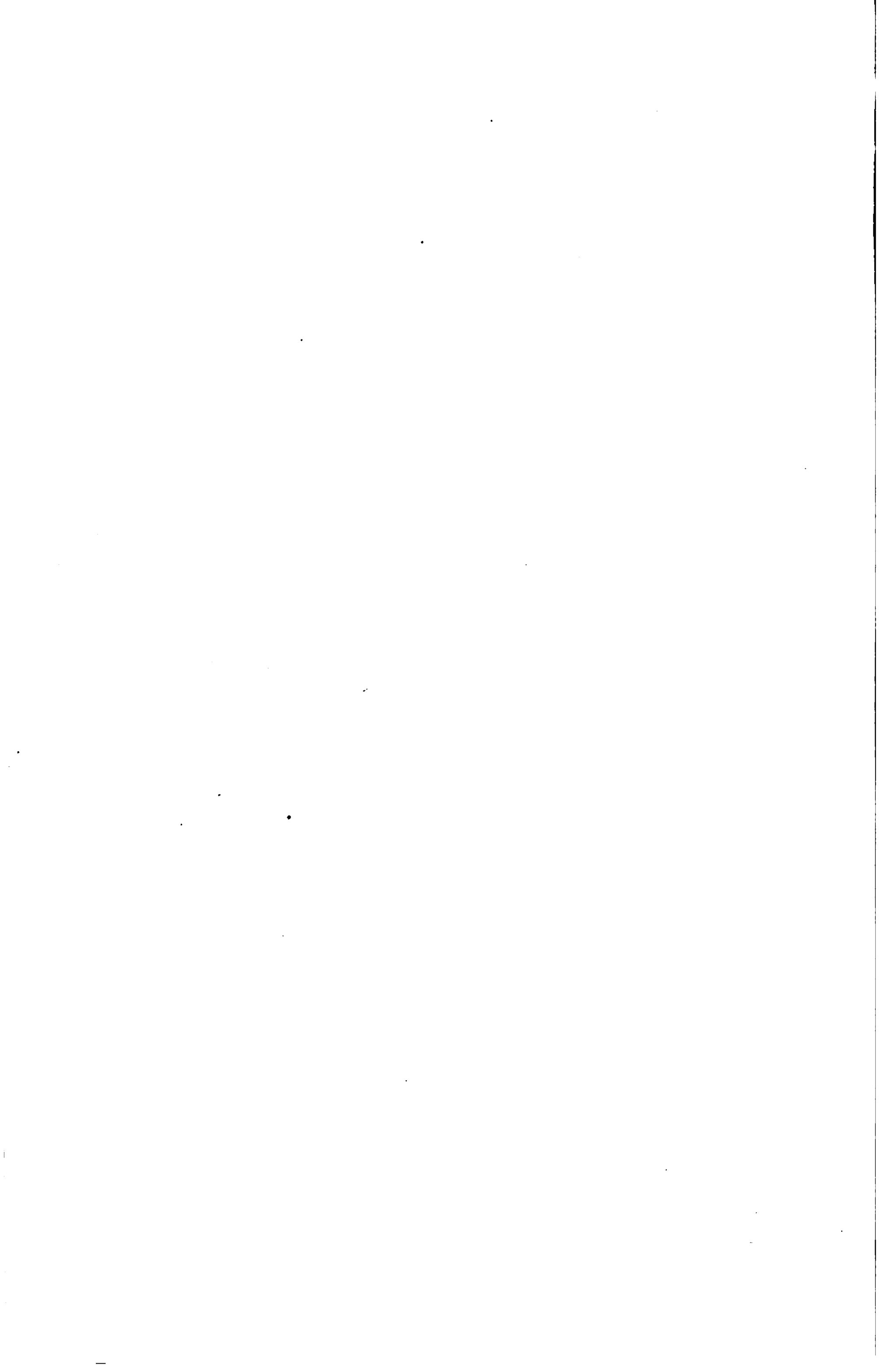
Dass daneben die Darstellung in beiden Teilen, trotz grösster Knappheit und Gedrängtheit, die die französische

Litteratur im Allgemeinen zierende Klarheit und Präcision nicht vermissen lässt, und dabei von einem, in den exakten Wissenschaften zur Zeit nicht eben häufig anzutreffenden, philosophischen Geiste durchweht ist, hat uns die Aufgabe der Uebersetzung ganz wesentlich erleichtert.

Die französische Originalausgabe enthält, was einen guten Begriff von dem Umfange des behandelten Gebietes giebt, über 900 namentliche Citate, die sich auf nahezu 400 Autoren verteilen, ohne jedoch irgend welche litterarischen Nachweise dafür zu geben. Ferner entbehrt das Buch desjenigen Instrumentes, das der geistreiche altklassische Litterarhistoriker Ribbeck als das „Auge des Buches“ zu bezeichnen pflegte: eines alphabethischen Inhaltsverzeichnisses: beides haben wir für eine deutsche Ausgabe, die in erster Linie für praktischen Gebrauch bestimmt ist, für unerlässlich gehalten und daher unsererseits ergänzt. Für diese beiden Teile also, d. h. für das alphabethische Sach- und Autorenregister, sowie für sämmtliche mit arabischen Ziffern bezeichneten Anmerkungen ist daher nur der Uebersetzer verantwortlich.

Wiesbaden, im Juli 1901.

Dünschmann.



Erster Teil.

Anatomie und Physiologie der Mikroorganismen.

Erstes Kapitel.

Anatomie.

Man bezeichnet mit dem Namen Mikroorganismen alle niederen Lebewesen, welche nicht ohne Zuhülfenahme des Mikroskops studiert werden können. Da diese Definition die niedersten Lebewesen sowohl des Pflanzen- wie des Tierreichs umfasst, so hat sie weniger eine wissenschaftliche, als eine praktische Bedeutung. Zu den ersteren gehören die Schimmelpilze, die Hefen und Bakterien; zu letzteren die Rhizopoden, Sporozoen und Infusorien. Von allen diesen Lebewesen interessieren uns die Bakterien am meisten.

I. **Schimmelpilze** (Hyphomyceten.)

Unter dem Namen Hyphomyceten fasst man diejenigen niederen Pilze zusammen, welche sich mit Hülfe von „Aussensporen“ oder Conidien vermehren. Diese Einteilung ist indessen nur eine vorläufige. Man hat schon zahlreiche Spezies daraus entfernt, und dies wird in dem Masse weiter geschehen, als neue, vollkommenere Arten der Fortpflanzung dabei entdeckt werden. Wir werden dieses Kapitel nur kurz berühren, zumal es in die eigentliche Botanik gehört.

Unter den gewöhnlichen Daseinsbedingungen, bei Luftzutritt, sind die Schimmelpilze wirkliche kleine Pflanzen, mit Wurzel, Stengel und Frucht (Blume, Frucht und Same fallen hier noch zusammen). Den Wurzeln entspricht das Mycel, ein aus ineinander verschlungenen Fäden bestehendes Netzwerk. Diese Fäden sehen aus wie Röhren, welche in ver-

schiedenen Abständen Zwischenwände haben. Jeder zwischen zwei Scheidewänden befindliche Theil entspricht einer Zelle. Vom Mycel erheben sich die sporentragenden Fäden (die Stengel). Da die Endigungen je nach der Art verschieden sind, so kann man danach eine Klassifizierung der Arten vornehmen, wie die folgenden 3 Beispiele zeigen (Fig. 1).

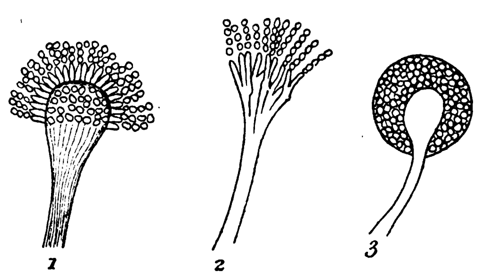


Fig. 1. — 1. Aspergillus glaucus. — 2. Penicillium glaucum.
3. Mucor corymbifer.

Bei den Aspergillusarten schwellen die sporentragenden Fäden zu einer kugeligen Verdickung an, welche mit kleinen Vorsprüngen bedeckt ist, den Sterigmata, deren freies Ende sich abschnürt und so die Conidien erzeugt. Wenn die Frucht reif ist, sieht das Ganze aus wie eine blühende Zwiebel (oder ein Sprengwedel [= Aspergillus]). Bei den Penicilliumarten teilen sich die fruchttragenden Filamente mehrfach dichotomisch, und ihre letzten Endigungen, Basidien genannt, lassen die Sporen durch Abschnürung entstehen. Wenn dieselben reif sind, so sieht das Ganze wie ein kleiner Pinsel aus (= Penicillium). Bei den Mucorarten bilden die reifenden Fäden einen kugelförmigen Behälter, Sporangium genannt, in dessen Innerem die Conidien entstehen. Sie können sich in der Aussenwelt nur dadurch verbreiten, dass der Sack (das Sporangium) platzt, während bei den beiden andern Arten die Sporen durch den leisesten Lufthauch verbreitet werden.

Wir gehen nicht weiter auf die Unterscheidung der verschiedenen Sporenarten ein (Mycelsporen, oidienförmige Sporen, Chlamydosporen). Es mag die Bemerkung genügen, dass unter gewöhnlichen Umständen die Schimmelpilze sich durch Verlängerung des Mycels weiterentwickeln, und dass die Fortpflanzung durch Aussaat sowohl des Mycels als der

Conidien möglich ist. Zu bemerken ist dabei, dass diese letzteren nicht als eigentliche Dauerformen angesehen werden dürfen.

Die Struktur der Mycelzellen ist einfach: Das Mycel besteht aus der Zellwand, dem Protoplasma, einem wenig entwickelten Kerne und verschiedenen inconstanten Bildungen (Vacuolen, Granulationen etc.). Die oft gefärbten Sporen haben eine dicke Membran, die als Inhalt ein verdichtetes Plasma umschliesst.

Wenn man gewisse Schimmelpilze in zuckerhaltige Flüssigkeiten einschliesst, so wachsen sie in abweichenden Formen, in denen man die oben beschriebenen Wuchsformen nicht wiedererkennen kann. Man sieht nur Ketten von Zellen, die teils lang ausgezogen, teils ovoid, teils abgerundet sind (meist alle 3 Formen gleichzeitig), also ganz den Hefezellen gleichen, mit denen sie dann auch noch die Art der Fortpflanzung (durch Sprossung) gemeinsam haben (Fig. 2).

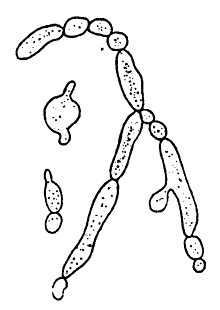


Fig. 2. — Mucor, der sich im Innern einer zuckerhaltigen Flüssigkeit entwickelt hat.

Die Hyphomyceten können sich also zeitweise in Hefen verwandeln. Man hat sie aber bis jetzt nicht in dieser Uebergangsform festhalten können; sondern diese Pseudohefen kehren bei Luftzutritt sofort wieder zu den vollständigen, ursprünglichen Formen zurück. Trotzdem kann man mit Pasteur wohl annehmen, dass die Hefepilze nichts anderes sind, als Schimmelpilze, die sich im Laufe der Zeit den Existenzbedingungen ohne Luftzutritt (= dem Leben als Fermente) angepasst haben.

II. **Hefepilze** (Blastomyceten).

Die Hefepilze sind runde oder ovale oder elliptische Zellen, welche bald einzeln, bald zu zweien gruppiert (untergährige Hefen) bald zu Ketten vereinigt (obergährige Hefen) auftreten. Sie vermehren sich durch Sprossung. Dabei entsteht an einer Stelle der Zelle eine kleine Warze, welche wächst und schliesslich so gross wird, wie die Mutterzelle. Dieser Auswuchs trennt sich sodann von letzterer, oder bleibt noch damit in Verbindung (Fig. 3).

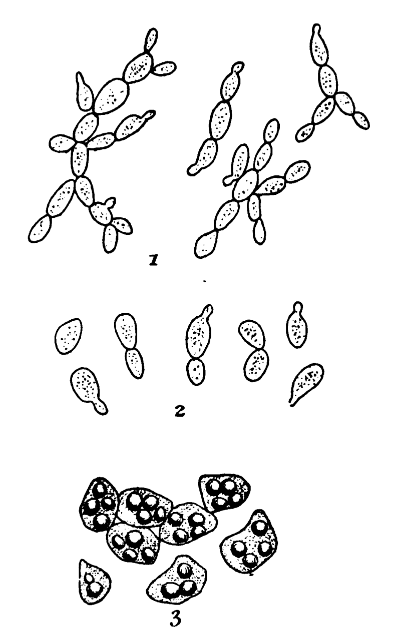


Fig. 3. — 1. Obergährige Hefe. — 2. Untergährige Hefe. — 3. Askosporen.

Unter abnormen Bedingungen gezüchtet, können die Hefen sich ungewöhnlich verlängern (Pseudomycelien bilden) oder monströse (Involutions-) Formen annehmen.

Sie können auch innere Sporen hervorbringen (Rees-sche Ascosporen), die aber nur wenig widerständsfähig sind (cf. Fig. 3). Wir werden die Bedingungen für deren Auftreten später genauer kennen lernen. Die Ascosporen, deren Zahl je nach der Art 2—10 beträgt, sind gewöhnlich sphä-

rische Körperchen, doch haben sie manchmal unregelmässige, ja wunderliche Formen (bei sacharomyces anomalus z. B. die Gestalt eines „runden Hutes"). Sie bleiben in der Mutterzelle eingeschlossen, bis die Keimung beginnt, wobei die Wand dieser Zelle platzt oder resorbiert wird, und die Sporen an Umfang zunehmen. In manchen Fällen entstehen daraus direkt die Hefezellen; in andern findet vorher die Copulation und Verschmelzung zweier Zellen statt. Wir können indessen auf die weiteren Einzelheiten dabei nicht näher eingehen.

Einige Hefen vermehren sich durch Spaltung nach Art der Bakterien (Schizosacharomyceten).

Die Hefezelle besteht aus der Zellwand, dem Protoplasma und einem Zellkern. Unter den Bedingungen der Gährung findet in Protoplasma und Zellkern Vacuolenbildung statt. In alten Kulturen bilden sich im Innern der Zelle Fetttröpfchen. Unter dem Einflusse einer günstigen Ernährung wird darin Glycogen abgelagert. Man hat viel über den Kern der Blastomyceten gestritten. Nach der Ansicht von Janssens und Leblanc besteht der Kern aus einer Kernmembran, einem Kernplasma und einem Kernkörperchen. Während der Sprossung teilt sich das Kernkörperchen, und die eine Hälfte desselben wandert in die Knospe ein, wo sie zum vollständigen Kerne auswächst. Während der Bildung der Ascosporen beobachtet man, dass Kerne sich verschmelzen und dann eine verschiedene Anzahl von neuen Kernkörperchen bilden. Jedes derselben zieht eine gewisse Menge des benachbarten Protoplasmas an sich und umgiebt sich mit einer Membran. Wenn die so gebildeten Sporen zu keimen beginnen, so werden jene Kernkörperchen zu wirklichen Zellkernen.

III. Bakterien.

A. Allgemeine Morphologie. — Arten.

Wir unterscheiden folgende Arten:

1. Eigentliche Bakterien; 2. Streptotricheen; 3. die voluminösen Bakterien (welche den Uebergang zu den Cyanophyceen bilden); 4. die Purpurbakterien; 5. die grünen Bakterien; 6. die Species Pasteuria.

1. Die typischen Bakterien.

Dies sind sehr kleine Organismen, welche sich durch transversale Teilung vermehren, immer einzellig und frei von

Pigment sind, wie die Schimmelpilze und Hefen. Als pigmentfreie Zellen können sie das Sonnenlicht nicht zum Aufbau der organischen Substanz benutzen, sondern bedürfen fertiger Nahrungsmittel, wovon sie einen Teil zu H_2O und CO_2 zerlegen, um sich so die zu ihrem Leben nötige Energie zu verschaffen (Duclaux).

Gewisse sogenannte unsichtbare Bakterien haben eine so geringe Ausdehnung, dass sie sich der mikroskopischen Untersuchung entziehen. Die Kenntnis dieser Organisationen verdanken wir Nocard und Roux[1]) (Mikroorganismen der Lungenseuche des Hornviehs) und Löffler[2]) (Mikroorganismen der Maul- und Klauenseuche).

Die Bakterien treten in 3 Hauptformen auf: in runder Form (als Mikrokokken), in länglicher (als Bazillen) und in gebogener (als Vibrionen). Die Mikrokokken, gewöhnlich von kugeliger Gestalt, können zuweilen ein lanzettförmiges Aussehen haben (Pneumokokken — cf. Fig. 5). Die Bazillen, die gewöhnlich länger als breit sind, können sich derartig verkürzen, dass sie wie Mikrokokken aussehen (Typus Bacterium), oder sich fadenförmig verlängern. Die Vibrionen endlich können bald die Gestalt eines Kommas, bald diejenige eines Korkziehers haben (Spirillen) (cf. Fig. 4).

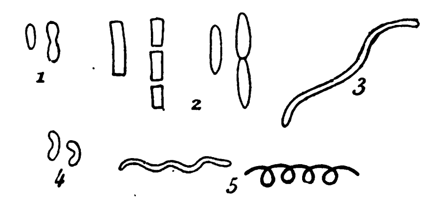


Fig. 4. — 1. Bakterium. — 2. Zwei Bazillenformen. — 3. Fäden. 4. Vibrionen. — 5. Zwei Formen von Spirillen.

Die Bazillen und Vibrionen vervielfältigen sich durch Querteilung, die nur in einer Ebene des Raumes statthat (Fig. 4). Jede Zelle bringt also 2 neue Individuen hervor. Diese trennen sich gewöhnlich rasch von einander, können aber auch an einander haften bleiben. Letzteres ist selten bei den Vibrionen der Fall, häufig dagegen bei den Bazillen. Man kann sogar, und

1) Nocard et Roux, Le microbe de la peripneumonie. Annales de l'Institut Pasteur. 1898.

2) Centralblatt f. Bakt. XXIII.

zwar namentlich beim Typus Bacterium, lange Fäden beobachten, bei denen die einzelnen Zellen kettenförmig aneinandergereiht sind (Streptobazillen oder Streptobakterien). Hierbei bestehen die Ketten gewöhnlich aus Reihen von zusammenhängenden Einzelindividuen, von denen jedes einzelne in der Teilung begriffen ist und daher die Form einer 8 zu besitzen scheint, was durch die in der Mitte vor sich gehende Einschnürung bedingt ist. Das sind dann die Ketten der sogenannten Diplobazillen (oder Diplobakterien).

Die Mikrokokken teilen sich ebenfalls meist nur in einer Raumebene. Die hierdurch entstehenden Abkömmlinge treten entweder als Einzelkokken auf oder zu zweien zusammenhängend als Diplokokken, oder in Ketten vereinigt als Streptokokken (die gewöhnlich Reihen von Diplokokken sind). Die Einzelkokken können in unregelmässigen Haufen als Staphylokokken zusammenliegen. Dies ist bei den Mikrokokken die gewöhnliche Art der Teilung. Aber in gewissen Fällen geht die Teilung gleichzeitig in 2 Raumebenen vor sich (Typus Merista), in andern in allen 3 Raumebenen (Sarcinen). Bei einer Meristaart (z. B. dem Gonokokkus) sieht man also 4 Kokken vereinigt, und bei einer Sarcine bilden 8 eng miteinander verbundene Individuen ein kleines kubisches Packet (Fig. 5).

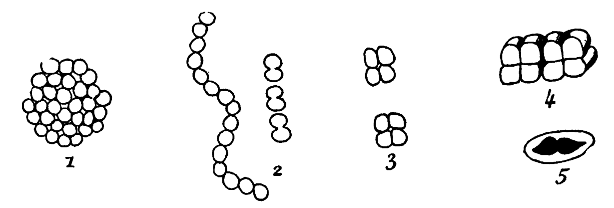


Fig. 5. — 1. Staphylokokken. — 2. Streptokokken. — 3. Merista (Merismopedien). — 4. Sarcinen. — 5. Pneumococcus.

Gewisse Bakterien umgeben sich mit einer Kapsel, einer Art von schleimiger Hülle. Eine solche Kapsel kann zu je einem oder je zwei Individuen gehören (Pneumobacillus, Pneumokokkus) oder gleichzeitig eine grössere Anzahl umschliessen (z. B. die Riesenkapsel des Leukonostok, welche eine oder mehrere Ketten umgiebt Fig. 10). Endlich kann sie eine gewaltige Masse von Bakterien einhüllen, nach Art einer wirklichen Intercellularsubstanz von wechselnder Consistenz. Dies nennt man dann Zoogloea. Man erkennt

dieselbe als Schleier an der Oberfläche der Flüssigkeiten und als Flocken in der Tiefe derselben. Zooglöen giebt es bei Mikrokokken, Bazillen und Vibrionen.

Zahllose Bakterien sind beweglich, namentlich bei den langen und gebogenen Wuchsformen. Sie verdanken diese Beweglichkeit der Anwesenheit von Cilien oder Geisseln, deren Zahl und Insertionsart sehr verschieden ist.

Endlich giebt es Bakterien, die in ihrem Inneren sehr widerstandsfähige Gebilde, die Endosporen, hervorbringen. Mit geringen, nicht ganz sicheren Ausnahmen finden sich diese Gebilde nur in bestimmten Species des Typus Bacillus. Sie erscheinen hier als kleine, glänzende Punkte, welche unter allmählicher Vergrösserung ein rundes oder eiförmiges Aussehen annehmen. Zuletzt können sie das ganze Innere der Mutterzelle ausfüllen, die dabei ihre Grösse bewahren (Milzbrandbakterium) oder noch anschwellen kann. Die Anschwellung kann entweder die ganze Zelle des Mikroorganismus betreffen (Sephthaemiebazillen) oder nur das eine Ende (Tetanusbacillus). Solche durch Endosporenbildung angeschwollene Bazillenformen heissen Clostridien (Fig. 11).

Unter günstigen Bedingungen fangen die Sporen zu keimen an und wachsen zu neuen Bazillen aus. Eine Endosporen enthaltende Bakterie ist also vergleichbar einer Pflanze, die sich gleichzeitig durch Fruchtbildung und durch Sprossung fortpflanzt.

Die äussere Form der Bakterien kann sich bei wechselnden äusseren Bedingungen ändern. Manchmal ist dies so unbedeutend, dass man den Mikroorganismus für monomorph halten kann, manchmal so beträchtlich, dass man von Pleomorphismus redet. Dazwischen giebt es Uebergänge. Die Mikroorganismen der Schweineseuche (Hog-cholera), die Vibrionen von Finkler und Prior sind gute Beispiele von Polymorphismus.

Wenn die Bakterien unter ungünstigen Bedingungen wachsen, oder sich am Ende ihrer Entwickelung befinden, so treten abnorme Bildungen auf (Involutionsformen). Bei den Mikrokokken beobachten wir dann Riesenkugeln, bei den Bazillen birn-, keulen- oder schlauchförmige Bildungen. Je nach der Art des Falles treten die monströsen Formen mehr oder minder zahlreich auf.

Es ist sehr schwer, eine genaue Grenze zu ziehen zwischen Involution und Pleomorphismus. Gewisse Formen, die ungewöhnliches Aussehen haben, sind in Wirklichkeit Anzeichen von Atavismus: so z. B. die ramifizierten Formen,

welche man in Kulturen des Tuberkelbacillus und bei mehreren Mikroorganismen findet. Denn diese ramifizierten Formen sind charakteristisch für die Familie der Streptotricheen und zeigen uns so die Abstammung der betreffenden Bakterien an.

Die Bakterien gehören zweifellos zu den Protophyten. Sie hängen durch gewisse Merkmale mit den Schimmelpilzen und Hefen, durch andere mit den Algen zusammen. Die Gruppe der Streptotricheen ist das Verbindungsglied zwischen Hyphomyceten und den ramifizierten Involutionsformen gewisser Bazillen (cf. Fig. 6). Der Uebergang ist so unmerk-



Fig. 6. — Streptothrix. — 2. Ramifizierte Form des Tuberkelbacillus (nach Copper-Jones).

lich, dass man den Tuberkelbacillus heutzutage kaum anders als eine wirkliche Streptotrichee ansehen kann (Metschnikoff[1]) giebt ihm daher den charakteristischen Namen Sclerothrix Kochii) (Fig. 6).

Gewisse voluminöse Bakterien, wovon später die Rede sein wird, können als Uebergangsformen zwischen den Cyanophyceen (Algen) und den eigentlichen Bakterien aufgefasst werden. Auch hier ist der Uebergang allmählich.

Ueber die Cyanophyceen (Algen) bemerken wir nur soviel, dass sie sich durch Querteilung ganz wie die Bakterien vermehren (meist nur in einer Raumebene, manchmal auch in 2 oder 3). Auch hier giebt es runde, lange und gebogene Formen, Meristen, Sarcinen, Zooglöen etc. Aber es giebt doch auch wichtige Unterschiede: zunächst schon die An-

1) Metschnikoff, Pléomorphisme des bactéries. Annales de l'Institut Pasteur. 1889.

wesenheit eines Pigmentes, das im Zellinnern aufgelöst ist, das Phycochrom, ein Gemisch von Chlorophyll und verschiedenen anderen Farben, welche unter dem Namen Phycocyanin zusammengefasst werden. Gewöhnlich haben die Cyanophyceen, ihrem Namen entsprechend, eine grünlich-blaue Farbe, mitunter indessen auch eine gelbliche, rötliche oder violette.

Im Gegensatz zu den Bakterien bilden die Cyanophyceen niemals Endosporen. Zwar schwellen bei ihnen gewisse Zellen an und umgeben sich mit einer dichteren, bräunlichen Kapsel. Diese Bildung ist aber eine Arthrospore und von geringer Widerstandskraft. Manche Autoren beschreiben Arthrosporen auch bei den Bakterien, die keine Endosporen erzeugen, aber das ist eine unbewiesene Auffassung.

Endlich sind die Cyanophyceen fast immer viel voluminöser als die Bakterien und ihre beweglichen Formen (z. B. die Oscillarien) besitzen keine Cilien (Fig. 7).

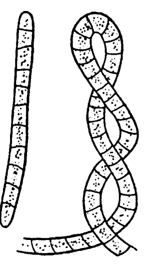


Fig. 7. — Oscillarien (Cyanophyceen-Algenart).

Die Bakterien nähern sich durch das Mittelglied der Schizosacharomyceten den Hefepilzen.

Bakterien existieren schon sehr lange auf der Erde. Man trifft sie bereits in der Devonischen Formation an, wo man sie in den vegetabilischen und animalischen Ueberresten antrifft (in Koprolithen, mit Fragmenten von nicht verdauten Knochen und Schalen). Sie haben da eine braune Farbe angenommen, sei es nun durch Verkohlung oder durch Fixierung von Eisenoxyd. Die Zahl der bisher beschriebenen Formen ist schon recht gross (Mikrokokken, verschiedene Bazillen, von denen einige Sporen enthalten). Vergl. über dieses interessante Kapitel die Arbeiten von Bernard Renault[1]).

1) cf. Revue générale des Sciences. 1896.

2. Streptotricheen.

Dies sind keine Bakterien, sondern Hyphomyceten des Genus Oospora (Sauvageau et Radais). Sie sehen aus wie Fäden, die zuweilen sehr kompliziert, aber immer einzellig sind (Fig. 6). Die sogenannten „Sporen“ (Conidien) entstehen durch Abschnürung am Ende von manchen Fäden. Sie können sich wie die Hyphomyceten (Hefen) fortpflanzen, sowohl durch das Mycel, als durch die sogenannten „Sporen“. Diese letzteren sind keine wirklichen Dauerformen.

3. Voluminöse Bakterien (bilden den Uebergang zu den Cyanophyceen).

Beggiatoa und Thiothrix. Diese findet man in den schwefelhaltigen Wässern, oder genauer gesagt, in allen Wässern, die H_2S enthalten. Es sind also Schwefelbakterien, nach der üblichen Bezeichnung. Sie haben das Aussehen von ungefärbten, nicht verästelten Fäden, die durch Zwischenwände in einzelne Teile zerfallen. Die Zellen enthalten Schwefelkörner.

Die Beggiatoa ist freilebend und ähnelt in ihrer Beweglichkeit den Oscillarien. Ja man kann sie als eine Art von Oscillarien ohne Pigment ansehen (Fig. 8).

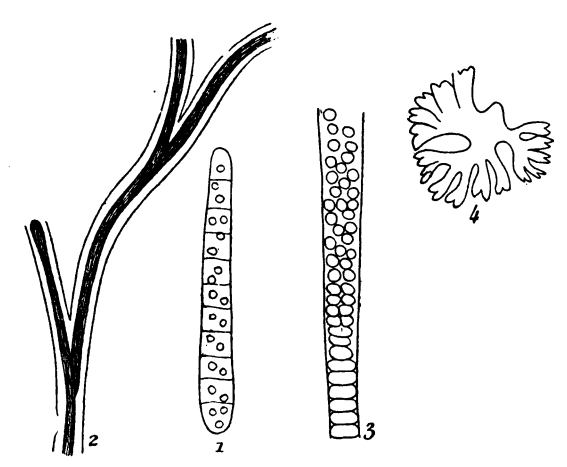


Fig. 8. — 1. Beggiatoa (mit Schwefelkörnern im Inneren). — 2. Cladothrix (falsche Dichotomie). — 3. Crenothrix. — 4. Pasteuria.

Die Thiotricheen sind im ausgewachsenen Zustand unbeweglich. Sie befestigen sich am einen Ende mit Hülfe eines Schleimflöckchens. Das andere freie Ende lässt durch Teilung bewegliche Organismen entstehen, welche sich ihrerseits irgendwo festsetzen und neue Fäden hervorbringen.

Cladotricheen. Dies sind Wasserbewohner, hauptsächlich der eisenhaltigen Gewässer, daher auch Eisen-Bakterien genannt. Sie bestehen aus Fäden, die in eine gemeinsame schleimige Scheide eingehüllt sind. Diese hält sie auch nach der Teilung fest, sodass sie dadurch ein baumartiges Aussehen gewinnen mit falscher Dichotomie (Fig. 8). Sie heften sich mittelst eines Schleimflöckchens irgendwo fest; unter gewissen günstigen Bedingungen bringen sie dann bewegliche Zellen hervor, welche sich an fernen Stellen entwickeln. Durch die falsche Dichotomie nähern sich die Cladotricheen gewissen Cyanophyceen.

Crenothrix. Phragmidiothrix. Beide sind einander sehr nahe verwandt, haben aber sehr wenig Beziehungen sowohl zu den Bakterien, wie zu den Cyanophyceen. Die Crenothrix polyspora ist eine Eisenbakterie; die Phragmidiothrix multiseptata ein äusserer Parasit der Crustaceen. Beide bilden Fäden, die an der Basis festsitzen, durch Scheidewände abgeteilt und von einer schleimigen Scheide umgeben sind. Zu gewissen Zeiten teilt sich der Inhalt der Segmente nach allen 3 Raumebenen und bringt so runde Körper hervor, die wieder neue Fäden entstehen lassen können.

4. Purpurbakterien.

Dies ist eine heterogene Gruppe, welche lediglich durch die Gegenwart von roten, braunen oder violetten Pigmentkörnern (Bakteriopurpurin) im Innern der Zellen charakterisiert ist. Alle hierher gehörigen Arten leben in schwefelwasserstoffhaltigem Wasser und schliessen im Innern Schwefelkörner ein. Es sind also „Schwefelbakterien". Der Gestalt nach gleichen sie teils wirklichen Bakterien (Mikrokokken, Bazillen, Spirillen), teils haben sie (Chromatium, Rabdochromatium) so voluminöse und absonderliche Formen, dass man manche fast für Protozoen halten könnte.

5. Grüne Bakterien.

Es giebt manche Bakterien, in welchen die Anwesenheit von Chlorophyll nicht bestritten werden kann (Bacterium

viride, Bacillus vireus, Bacterium chlorinum). Unglücklicher Weise sind diese Organismen noch sehr wenig studiert.

6. Pasteuria.

Unter diesem Namen hat Metschnikoff[1]) einen speziellen Mikroorganismus beschrieben, der als Parasit an Daphnien lebt und sich den Bakterien durch die Bildung von Endosporen nähert, davon aber durchaus durch die Art seiner Vervielfältigung getrennt ist (longitudinale Teilung, cf. Fig. 8).

B. Struktur.

1. Membran.

Die Existenz einer eigenen Membran bei den Bakterien ist durch viele Thatsachen bezeugt. Einmal ist bei den voluminösen Arten diese Membran völlig sichtbar. Wenn der betreffende Organismus gewisse Grössen erreicht, so ist jene sogar doppelt conturiert. Bütschli hat aus ganz grossen Arten sogar den Inhalt entfernen können; es blieb dann nur noch die Hülle übrig, wie leicht festzustellen war. Aehnliche Formen kann man auch in allen alten Kulturen finden, wo der Inhalt der Bakterien ganz durchsichtig geworden ist. Dasselbe sieht man bei der Sporulation, da die Spore dann von den Wänden der Mutterzelle umgeben ist, wovon sie nur durch eine geringe Menge wässeriger Flüssigkeit getrennt ist. Endlich spricht auch die Thatsache, dass die Spirillen während der Bewegung ihre Form bewahren, für die Existenz einer Membran. Die Hülle ist elastisch, wie durch die Biegsamkeit gewisser beweglicher Arten bewiesen wird.

Die Membran ist von einer schleimigen Hülle von wechselnder Dicke umgeben: Darüber weiter unten Genaueres, wenn wir auf die Kapseln zu sprechen kommen.

2. Inhalt.

Bütschli[2]) kam bei dem Studium der Cyanophyceen und der voluminösen Bakterien zu folgender Auffassung. Ihr

---

1) Metschnikoff, Pasteuria ramosa. Annales de l'Institut Pasteur. 1888.

2) Bütschli, Ueber den Bau der Bakterien und verwandter Organismen 1890. — Weitere Ausführungen über den Bau der Cyanophyceen und Bakterien 1896.

Zellkörper besteht aus einem wenig entwickelten peripheren Protoplasma und einem übermässig grossen zentralen Kerne, beides von einem Netzwerk durchzogen. Das Protoplasma

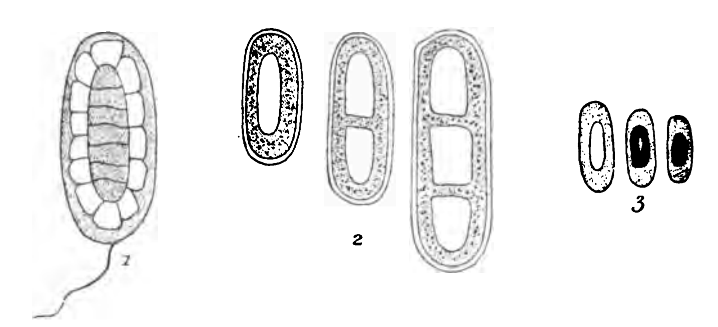


Fig. 9. — 1. Bacterium lineola (Bütschli). — 2. Vacuolenteilung des Bac. oxalaticus (Migula). — 3. Plasmolyse des bac. oxalaticus (Migula).

enthält bei den Cyanophyceen und Purpurbakterien das Pigment, das in feinen Granulationen in dem Netzwerk zerstreut ist. Es färbt sich schwach mit Hämotoxylin. Der Kern dagegen nimmt diesen Farbstoff viel energischer auf. Im Innern desselben sind Körner, die durch das Hämotoxylin einen rötlich violetten Ton annehmen und aus Chromatin zu bestehen scheinen. Solche Körner sind selten im Protoplasma. Bei den Schwefelbakterien befinden sich die Schwefelkörner ausschliesslich innerhalb des Kernes. Endlich kann man an demselben wenigstens bei Beggiatoa Karyokinese beobachten.

Bei kleineren Formen konnte Bütschli beobachten, dass mit abnehmender Grösse das Protoplasma immer undeutlicher wird. Es ist zunächst auf die beiden Pole der Zelle beschränkt, um bei den kleinen Bakterien ganz unsichtbar zu werden. Die gewöhnlichen Mikroorganismen müssen also als Zellen angesehen werden, die auf den blossen, nur von einer Membran umgebenen Kern reduziert sind; vielleicht trennt noch eine äusserst dünne Plasmaschicht beide Bestandteile der Bakterienzelle. Anatomisch betrachtet, handelt es sich um eine embryonale Zelle, bei der alles auf die Vermehrung eingerichtet ist. Physiologisch betrachtet zeigt die Zelle den äussersten Grad der Differenzierung zu parasitischem Dasein, da sie ihre Nahrungsmittel fertig zubereitet vorfindet

und keine weiteren Synthesen nötig hat. Die Bakterien sind immer wahre Parasiten, sei es nun auf lebender oder auf abgestorbener Substanz. Sie besitzen ferner den höchsten Grad von Reproduktionsvermögen. Bedenkt man ausserdem, dass sie sich den Farbstoffen gegenüber wie Kerne verhalten (spezielles Selektionsvermögen zu den basischen Anilinfarben!), so wird man in der That Bütschli's Auffassung annehmen müssen.

Fischer[1]) hat dieselbe indessen angegriffen. Dieser Forscher hat sich fast nur mit den gewöhnlichen Bakterien beschäftigt. Er nimmt an, dass sie aus Membran und Protoplasma bestehen, ohne erkennbaren Kern, und meint, Bütschli habe nur das Phänomen der Plasmolyse beobachtet (Fig. 9). Unter dem Einflusse von Reagentien ziehe sich das Protoplasma nach der Mitte der Zelle hin zusammen, täusche durch Runzelung einen reticulirten Kern vor und lasse zwischen sich und der Membran einen leeren Raum übrig, das angebliche Protoplasma Bütschli's. Das Netzwerk entstehe dadurch, dass einzelne Fäden des Protoplasmas an der inneren Oberfläche der Membran fest anhaften. Bütschli weist dem gegenüber darauf hin, dass die angewandten Reagentien durchaus keine Plasmolyse herbeiführen, sondern im Gegenteil bei zu starker Anwendung die Zellen zum Platzen bringen, ein Einwand, von dem sich Fischer nicht hat überzeugen lassen.

Migula[2]) dagegen leugnet durchaus nicht die Resultate von Bütschli, soweit sie die Cyanophyceen und voluminösen Bakterien betreffen. Aber er meint, dass das, was man bei den gewöhnlichen Bakterien als Kern betrachtet, nichts weiter als eine Vacuole sei. Er hat daher die Vacuolen der Mikroorganismen genauer studiert und wir geben die Hauptthatsachen seiner interessanten Beobachtungen hier wieder. Die bei nicht zu kleinen Mikroorganismen sichtbaren Vacuolen sind nicht bei allen Entwickelungsstadien vorhanden. Man trifft sie vorzüglich bei alten Kulturen. Migula hat sie bei folgenden Organismen nachgewiesen: Sarcinen, bacillus subtilis, Choleravibrio, spirillium undula, bacillus megatherium etc. Der verhältnismässig grosse bacillus oxalaticus diente ihm als Paradigma. Hier trifft man die Vacuolen nicht in den

1) Fischer, Vorlesungen über Bakterien. 1897.

2) Migula, System der Bakterien. 1897.

ersten Entwickelungsstadien, aber sie erscheinen, wenn das Wachstum sich verlangsamt und die einzelnen Zellen sich dabei verlängern. Die Vacuolen nehmen dabei so sehr an Ausdehnung zu, dass sie den grössten Teil der ganzen Zelle einnehmen; dann teilen sie sich durch Einschnürung und dieser Teilung folgt bald diejenige des Bacillus selbst nach (Fig. 9). Dieses Phänomen würde also auf der Kernteilung Bütschli's zeitlich nachfolgen und so die Zellteilung abschliessen.

Es entspricht also nach Migula wie nach Fischer die Bakterienzelle kurz gesagt einem vegetativen Elemente. Aber Migula sieht die Vacuolen als normale Bildungen an und nicht als Erscheinungen der Plasmolyse. Sie würden dann den in der Botanik wohlbekannten vegetativen Vacuolen entsprechen, die mit Zellsaft angefüllt sind. Die bakteriellen Vacuolen, die bei gewissen Arten fast konstant sind, geben ihnen ein besonderes Aussehen. Hierher gehören z. B. die Mikroorganismen des genus Pasteurella, Organismen, die bei hämorrhagischen Septicämieen auftreten und welchen man häufig auch den Namen „Bakterien mit lichten Zwischenräumen“ (bactéries à espace clair, oder en navette) giebt, um damit anzudeuten, dass sie eine zentrale Vacuole haben, welche keine Farbstoffe annimmt. Bekannt ist ausserdem, dass der Typhoidbacillus, wenn er auf Kartoffeln wächst, helle Punkte im Innern zeigt, welche man früher für Sporen angesehen hat. Derartige Beispiele könnten noch mehr aufgeführt werden.

Bemerkenswert erscheint ferner, dass die Vacuolen nur bei gefärbten (und zwar nicht zu stark gefärbten) Mikroorganismen sichtbar sind. Wirkt der Farbstoff zu stark, so wird alles einfarbig, da dann die Membran (vielleicht auch die muköse Scheide) sich färbt und so die Einzelheiten des Inhalts verdeckt. Zeigen doch auch der Tuberkelbacillus und die Streptotricheen, nach gewissen Methoden behandelt, abwechselnd gefärbte und lichte Stellen. Die Vacuolen wechseln also hier mit verdichtetem Protoplasma ab.

Es besteht demnach ein Widerspruch zwischen der Ansicht Bütschli's und derjenigen der beiden anderen Autoren, soweit es wenigstens die gewöhnlichen Bakterien betrifft. Ohne eine Entscheidung versuchen zu wollen, müssen wir doch bemerken, dass Vacuolen inmitten des Kernes nach eigenen Beschreibungen Bütschli's vorkommen (vergl. seine Zeichnungen von Beggiatoa alba).

Wir übergehen zahlreiche andere Arbeiten, welche die Struktur der Bakterien betreffen, da sie derartig widerspruchsvoll sind, dass sie kein sicheres Urteil über die Sache zulassen. In dieser Hinsicht bemerkt Duclaux, dass jeder Zellinhalt, namentlich aber alles Protoplasma, in physikalischer Hinsicht als ein in Entwickelung begriffenes Coagulum anzusehen ist (das unaufhörlich entweder weiter gerinnt oder zum homogenen Zustande zurückkehrt) und dass dies eine genügende Erklärung ist für die grossen Verschiedenheiten in den Beobachtungen der Autoren. Man hat eben die verschiedenen physikalischen Zustände für wirkliche Struktureigentümlichkeiten gehalten.

Granulationen sind nicht selten im Innern der Bakterien. Ausser Schwefelkörnern, Chromatingranulis (Bütschli) und feinen Streifungen von Phycochrom und Bacteriopurpurin, wovon schon die Rede war, muss man noch die verschiedenen aus Proteinsubstanzen bestehenden Granulationen erwähnen (z. B. im Bacillus oxalaticus — Migula), ferner die metachromatischen Körner von Babes, und die sogenannten sporogenen Körperchen von Ernst. Diese Bildungen haben, augenblicklich wenigstens, nur ein geringes Interesse. Wenn man die Mikroorganismen mit einer als neutrale Farbe wirkenden Mischung von Eosin und Methylenblau färbt, wie man dies bei der Färbung der Kerne der Protozoen zu thun pflegt, so färben sich im Innern der Bakterienzelle ein oder mehrere Körner, die nach manchen Autoren einem oder mehreren Kernen entsprechen [Feinberg[1]), Ziemann[2]), Zettnow[3])].

3. Zellteilung.

Dieselbe deutet sich im Innern durch das Auftreten einer hellen Linie an, welche den Zellinhalt theilt, äusserlich dagegen durch eine Furche, welche den Organismus allmählich einschnürt. Migula[4]) bemerkt, dass bei den Mikrokokken das innere Septum früher sichtbar wird als die äussere Einschnürung, während es umgekehrt ist bei den Bazillen und

---

1) Deutsche medizin. Wochenschr. 1900. V.-B. 3. S. 18.

2) Centralblatt f. Bakter. Bd. XXIV. 1898.

3) Zeitschrift f. Hygiene u. Inf. Bd. XXX. Centralbl. f. Bakteriol. Bd. XXVII. 1900.

4) Migula, System der Bakterien. 1897—1900.

Vibrionen. Man könne also mit Hülfe dieses Merkmals gewisse, fast kugelige Bakterien (und selbst gewisse Vibrionen) unterscheiden, die sonst ganz wie Mikrokokken aussehen.

Wenn bei den kugeligen Formen die Teilung nur in einer Raumebene statthat, so runden die einmal getrennten Hälften ihre ebene Fläche ab und nehmen Form und Volumen der Mutterzelle an. Wenn die Spaltung in 2 oder 3 Raumebenen stattfindet, so fängt die Zelle, welche sich vermehren will, zunächst zu wachsen an. Die Tochterzellen runden sich auch hier meist ab, können aber auch ihre glatten Flächen behalten, wie man es bei Gonokokken sieht (daher man sie mit Kaffeebohnen vergleicht). Bei den Bazillen runden die beiden aus der Teilung hervorgehenden Individuen ihre benachbarten Enden entweder ab oder sie spitzen sie zu, oder sie trennen sich einfach, und der Bazillus erhält so runde, spitzauslaufende oder kantig abgesetzte Enden.

Gewisse Organismen teilen sich so schnell, dass man sie immer als einzelne, isolierte Zellen sieht. Andere vermehren sich langsamer, und man sieht bei ihnen immer Doppelzellen oder Ketten. Letztere bestehen meistens, wie bereits bemerkt, aus „Diplo"-Bakterien, doch können sie sich auch gerade so gut aus einzelnen Zellen zusammensetzen. In letzterem Falle ist die Teilung rascher als im ersteren, aber doch nicht so schnell, dass die Tochterzellen sofort abfallen.

Oft kann man abnorme Teilungen beobachten. Ein Streptokokkus kann z. B. hier und da Kettenglieder oder Reihen von Kettengliedern aufweisen, welche aus 4 Elementen bestehen (also Teilung nach dem Typus Merista). Man hat darin nur eine gewöhnliche Form von Pleomorphismus zu erblicken, der ja so häufig bei den Bakterien ist.

4. Kapseln.

Wir haben schon von den Verschiedenheiten im Aussehen der eigentlichen Kapseln gesprochen. Dieselben stehen in der Mitte zwischen den einfachen, mukösen Scheiden, welche alle Mikroorganismen besitzen, und den reichlichen Absonderungen, welche für die Zooglöen charakteristisch sind (Fig. 10). Was letztere betrifft, so ist man manchmal in Verlegenheit, wenn man entscheiden soll, ob die gelatinöse Beschaffenheit des Nährbodens durch das Zusammenfliessen von riesigen Kapseln enstanden ist oder ob es sich um

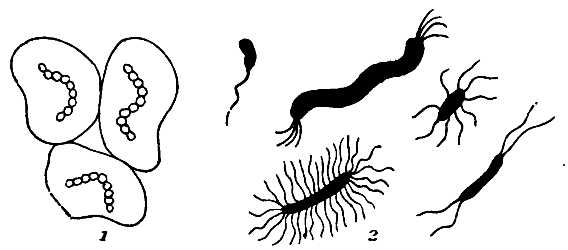


Fig. 10. — 1. Zooglöen des Leuconostoc mesenterioïdes. — 2. Verschiedene Formen von Bakterien.

eine chemische Veränderung der ganzen Nährflüssigkeit handelt (siehe weiter unten: Schleimige Gährungen).

Die Scheide der Mikroorganismen kann eine trockene, papierartige, knorpelartige (Ascococcus Billrothi), fettige (Organismen, die auf fetthaltigen Nährboden gezüchtet sind), wachsartige (Tuberkelbazillus) Beschaffenheit haben. Die Farbenreaktionen der Scheide weichen gewöhnlich von denjenigen der Bakterien ab und nähern sich denjenigen der Cilien.

Gewisse Mikroorganismen besitzen nur auf einer Seite eine Kapsel (z. B. das Bacterium pediculatum, welches gleich dem Leukonostok in den Zuckerfabriken den Zuckerschleim hervorruft.

5. Cilien.

Sie wurden zuerst ungefärbt bei den grossen Arten von Ehrenberg, Cohn, Trysdale und Dallinger studiert; dann unter Verbindung von Färbung mit Beizung bei den gewöhnlichen Organismen von Koch, Löffler, Neuhaus u. s. w. Es sind Geisseln, welche ganz den Wimperhaaren der Infusorien und der Wimperepithelien gleichen. Ihre Länge übertrifft gewöhnlich diejenige des Bakteriums, und sie können bis um das Zwanzigfache länger sein. Sie sind sehr zart, biegsam und leicht gewunden und brechen leicht während der Behandlung ab, namentlich wenn sie von ziemlich alten Kulturen herrühren.

Nach Trenkmann[1]) sind sie wirkliche Protoplasmafortsätze, die die Zellmembran durchdringen, nach Fischer[2]) dagegen unabhängig vom Inhalt des Mikroorganismus.

1) Centralbl. f. Bakt. Bd. VI. u. VII.
2) Vorlesungen über Bakterien. 1897.

Letzterer hat nämlich völlig plasmolysierte Bakterien beobachtet (solche, deren Protoplasma sich vollständig auf das Zentrum der Zelle zusammengezogen hatte), bei denen sich aber die Cilien noch ganz normal bewegten. Man muss sie also als Anhängsel des „Hautsystems" ansehen. Daher haben auch die Cilien und die mukösen Scheiden anscheinend ähnliche Eigenschaften in chemischer Hinsicht und können einander sogar gegenseitig vertreten (z. B. beim bac. prodigiosus [Scheurlen]). Man kann indessen doch nicht recht annehmen, dass die Geisseln jeglichen Zusammenhanges mit dem Protoplasma entbehrten.

Die Cilien erscheinen gewöhnlich erst, wenn die Zellteilung schon sehr weit vorangeschritten ist. Sie wachsen ausserordentlich rasch, denn man hat niemals ihre verschiedenen Entwickelungsstadien beobachten können.

Die Mikrokokken haben selten Geisseln. Als Ausnahme kann man hier den micrococcus agilis und den micrococcus agilis flavus (Typus merista) sowie die sarcina mobilis anführen. Die Bazillen besitzen bald eine endständige Geissel (bac. pyocyaneus) bald deren mehrere auf verschiedene Punkte der Oberfläche verteilt (Bacterium coli, Typhoidbazillus, bacillus subtilis, proteus etc.). Die Vibrionen haben gewöhnlich nur eine polständige Cilie; nur einige sehr lange Arten haben deren an beiden Enden (z. B. der Vibrio von Massauah). Die Spirillen tragen gewöhnlich an jedem Ende einen Büschel von Cilien (cf. Fig. 10). Die meisten Purpurbakterien, sowohl die runden, als die langen oder gebogenen Formen, sind mit Fortbewegungsorganen ausgerüstet. Dasselbe gilt für die beweglichen Zellen der Cladotricheen. Bei mehreren Anaërobien hat Löffler Riesencilien beobachtet, deren Bedeutung noch dunkel ist.

6. Sporen.

Sie wurden zuerst von Perty[1]) gesehen und dann von Pasteur für den Vibrio butyricus und den Infektionserreger der unter dem Namen „Flacherie" bekannten Seidenraupenkrankheit[2]) beschrieben. Genauer studiert wurden sie darauf

1) Perty, zur Kenntnis kleiner Lebensformen. 1852.

2) Pasteur, Etudes sur la maladie des vers à soie. 1870.

von Cohn[1]) (am bac. subtilis) Koch[2]) (an Milzbrandbakterien) ferner von Prazmowski, Brefeld[3]) etc.

Gewöhnlich erzeugt jeder Bazillus nur eine einzige Spore; nach Kern soll zwar die dispora caucasica, welche aus dem Kefir isoliert wurde, deren 2 hervorbringen, indessen erscheint diese Thatsache nicht genügend festgestellt [Migula[4])]. Dagegen ist dies nach Angaben von A. Koch zweifellos der Fall beim bacillus inflatus und dem bac. ventriculus (Fig. 11).

Die Sporen sind runde oder ovale Körperchen, welche durch eine starke Lichtbrechung sich auszeichnen. Selten sind sie gefärbt (grünlich sind sie bei einigen von Klein

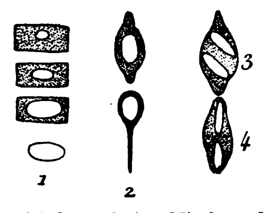


Fig. 11. — 1. Sporenbildung beim Milzbrandbacillus. — 2. Zwei Arten von Clostridium. — 3. Bac. inflatus (A. Koch). — 4. Bac. ventriculus (A. Koch).

untersuchten Bakterien, rötlich bei verschiedenen fluorescierenden Bakterien). Ihr Durchmesser ist bald kleiner bald grösser als der entsprechende der Mutterzelle. Ihre Membran ist sehr fest, und der Inhalt sehr wasserarm.

Bildung der Sporen. Man sieht bei der Sporenbildung im Innern des Bazillus einen glänzenden Punkt auftreten, der sich allmählich vergrössert, während er gleichzeitig immer stärker lichtbrechend wird. In dem Maasse, als der Zellinhalt sich immer weiter verdichtet, um die widerstandsfähige Daseinsform hervorzubringen, wird der übrig bleibende Teil des Protoplasmas immer ärmer an Nährmaterial. Endlich ist

1) Cohn, Beiträge zur Biologie der Pflanzen. Bd. I, Heft 1. — Bd. I, Heft 2. — Bd. II, Heft 2.

2) Koch, Beiträge zur Biologie der Pflanzen. Bd. II, Heft 2. 1876.

3) Brefeld, Botanische Studien über Schimmelpilze. Bd. I. 1881.

4) Migula, System der Bakterien. I. 1897.

die Spore von der Zellmembran nur noch durch etwas wässerige Flüssigkeit getrennt; dabei kann der Bazillus, je nach dem Durchmesser der Spore, eine Formveränderung erleiden.

Nach Bunge[1]) entstehen die Sporen aus der Verschmelzung mehrerer Granula, welche nichts mit den „sporogenen Körperchen" von Ernst[2]) zu thun haben. Bei Megatherium hat Bunge beobachtet, dass die Sporen bis zur Vollendung ihrer Entwickelung von Vacuolen umgeben waren. Nach Klein bilden sich bei den von ihm näher untersuchten grünen Bakterien die Sporen in 2 Zeiten. Danach entwickelt sich hierbei zuerst eine sehr grosse, wenig lichtbrechende „Prospore;" diese ziehe sich zusammen, werde immer glänzender und sauge dabei nach und nach alles grüne Pigment der Mutterzelle auf.

Auskeimung der Sporen. — Dieselbe ist nur für eine kleine Zahl von Arten genauer bekannt. Zunächst nimmt die Spore an Ausdehnung zu und die starke Lichtbrechung verschwindet. Dann kann Verschiedenes eintreten. Bald verschwindet die Membran sehr rasch, und ein neuer Bazillus erscheint an Stelle der Spore in situ (selten); bald bleibt die Hülle eine gewisse Zeit lang noch bestehen (so namentlich beim Bac. subtilis) und der Mikroorganismus entschlüpft dann aus einem der beiden Pole (bac. amylobacter) oder, was der seltenere Fall ist, tritt am Aequator der Spore aus (bac. subtilis); bald endlich tritt das Bakterium durch die Membran aus, letztere aber verflüssigt sich fast unmittelbar nachher (bei den Milzbrandbazillen klafft einer der beiden Pole) und die Einzelheiten dieses Vorgangs lassen sich nur unsicher verfolgen. Auf gewisse weniger wichtige Anomalien, wie das gleichzeitige Austreten des Protoplasmas aus den beiden Polen der Spore, können wir nicht weiter eingehen.

IV. Die Protozoen.

Das Studium dieser umfangreichen Gruppe gehört ganz der eigentlichen Zoologie an. Wir müssen uns daher an dieser Stelle mit einem kurzen Abrisse begnügen.

Die Protozoen zerfallen in 3 Klassen. 1. Die Rhizopoden; 2. die Sporozoen; 3. die Infusorien.

---

1) Fortschritte der Med. Bd. XIII. 1895.

2) Zeitschr. f. Hygiene. Bd. IV. u. V. cf. auch Babes, Virch. Archiv. Bd. 110.

1. Rhizopoden.

Dies sind diejenigen Protozoen, deren Organisation auf der niedrigsten Stufe stehen geblieben ist. Unter ihnen bieten nur die Amöben für den Bakteriologen einiges Interesse

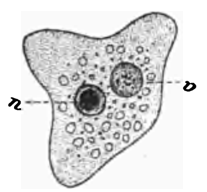


Fig. 12. — Amöbe im Ruhezustand, mit Kern (n), kontraktiler Vacuole (v), nach Verworn.

dar; denn man sieht sie als Erreger von mehreren Krankheiten an (z. B. der Dysenterie). Die Amöben sind nackte, gelatinöse Zellen, welche ein unregelmässiges Aussehen haben und kaum stärker lichtbrechend sind als die Flüssigkeiten, in denen sie leben. Sie haben ein Protoplasma, das grösstenteils ein granuliertes Aussehen hat und nur an den Rändern durchsichtig ist; ferner einen Kern, und oft auch eine contractile Vacuole. Das Plasma sendet von seinem Rande bewegliche Fortsätze aus, die zur Fortbewegung und zum Ergreifen der Nahrung dienen. Die Vermehrung findet durch Teilung statt (nach Frosch unter gewissen Umständen durch Sprossung) und zwar geht dieselbe, wie es scheint, vom Kerne aus. Die Amöben können sich encystieren.

2. Sporozoen.

Sie umfassen 2 grosse Unterabteilungen: 1, die Myxo-, Mikro- und Sarkosporidien einerseits und 2. die Coccidien und Gregarinen andererseits.

Myxosporidien. Diese kommen als Parasiten bei den Reptilien, Fischen und Arthropoden vor. Sie bestehen aus einem Kerne und einer Protoplasmamasse, die deutlich in ein helles Ectoplasma und ein körniges Endoplasma geschieden ist. Sie bilden zahlreiche Sporen, deren Struktur recht kompliziert ist. Jede Spore besitzt eine zweiklappige Hülle, ein wohl entwickeltes Plasma und 1—4 polständige Kapseln. Jede dieser Kapseln schliesst je einen spiralig gewundenen

Faden ein, welcher unter dem Einflusse verschiedener Reagentien daraus hervortritt und sich aufrollt (Fig. 13).

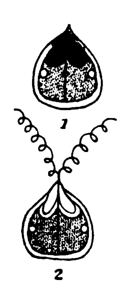


Fig. 13. — Sporen einer Myxosporidie mit eingerollten (1) und aufgerollten (2) Fäden, nach Balbiani.

Die Sporen klappen sich unter gewissen Bedingungen auf und lassen kleine Amöben heraustreten, die sich zu den typischen Myxosporidien weiter entwickeln.

Mikrosporidien. Es scheint, dass man sie von den vorhergehenden nicht trennen darf. Hierher gehört der Organismus, welcher die unter dem Namen „Pebrine" bekannte Erkrankung der Seidenraupe hervorruft.

Sarkosporidien. Diese finden sich als Parasiten im Muskelsystem, und manchmal auch im Bindegewebe. Sie bilden längliche Röhren, welche durch eine dünne Membran begrenzt sind und mehrere Scheidewände besitzen. In ihrem Innern finden sich zahlreiche sichelförmige Sporen, die einen Kern, chromatische Granulationen und eine mit nicht aufrollbarem Faden versehene, polständige Kapsel aufweisen (Laveran et Mesnil, Fig. 14)[1]).

Die drei vorhergehenden Gruppen sind dadurch ausgezeichnet, dass ihre Weiterentwickelung auch nach der Sporen-

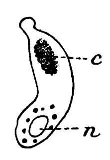


Fig. 14. — Sporen einer Sarkosporidie mit Kapsel (c), Kern (n) und Granulationen, nach Laveran et Mesnil.

1) Comptes rend. d. l. Soc. d. Biol. Paris. Sér. XI. T. I. 1899. — Ibid. T. LII. 1900.

bildung noch stattfindet. Dies ist anders bei den beiden folgenden Abteilungen.

Coccidien. Diese kommen als intracelluläre Parasiten bei zahlreichen Tieren vor. Der jedesmalige Cyklus ihrer Entwickelung ist noch unvollkommen bekannt. Doch haben uns die jüngsten Arbeiten von Pfeiffer[1]), Mingazzini[2]), Simond[3]) und Siedlecki[4]) ein tüchtiges Stück in dem Studium derselben vorwärts gebracht, indem dadurch sexuelle Vorgänge nachgewiesen worden sind.

Die Coccidien bringen ihr Leben grösstenteils innerhalb der von ihnen infizierten Zellen zu. Während dieses Stadiums

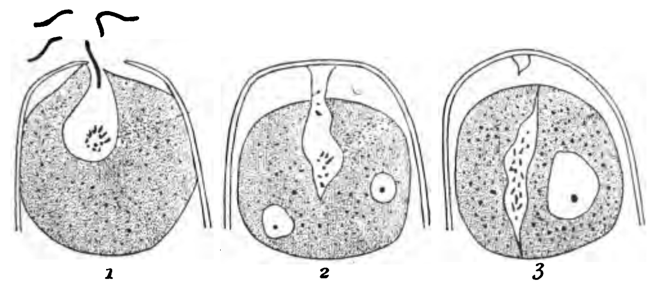


Fig. 15. — Befruchtung bei dem Coccidium des Tritons (Siedlecki). 1. Eindringen der Mikrogameten (männliche Elemente). — 2. Retraktion des Protoplasmas. — 3. Vereinigung des männlichen und weiblichen Chromatins.

vermehren sie sich, mit wenigen Ausnahmen, ungeschlechtlich. So entstehen ganze Serien von Generationen, die meist aus ungeschlechtlichen Individuen bestehen, zuweilen allerdings auch männlich und weiblich sind. Im ersteren Falle ist die Zellvermehrung zeitlich nicht unbeschränkt, sondern man findet plötzlich männliche und weibliche Coccidien vor. Es tritt dann, was für mehrere Arten sicher festgestellt ist

---

1) L. Pfeiffer, Die Protozoen als Krankheitserreger. 2. Aufl. 1891. — Nachträge. 1895.

2) Atti della Reale. Accadem. dei Lincei 5. T. I. — Rendic. di Accadem. dei Lincei. 1892.

3) Annales de l'Institut Pasteur. XI. 1897.

4) Annales de l'Institut Pasteur. XII. 1898. XIII. 1899. — Anzeigen der Akademie des Wiss. Krakau. 1899, Dez. — Verhandlungen der deutschen zoologischen Gesellschaft. VII. 1897. p. 203.

(cf. Fig. 15), die Befruchtung ein; die befruchteten Zellen wandeln sich darauf in sporogene Cysten um, welche nur ausserhalb des Wirtes im Freien reifen können. Die Sporen verdanken also ihren Ursprung lediglich der geschlechtlichen Copulation. Wir vermuten, dass es sich hier um eine Teilerscheinung eines sehr allgemeinen biologischen Gesetzes handelt.

Diese Sporen nun, je nach der Art verschieden an Zahl, enthalten in ihrem Innern die Sporozoiten, die in einem neuen Wirte frei werden und dann dessen Zellen infizieren.

Die interessanteste Gruppe unter den Coccidien bilden die Haematozoen, welche in den menschlichen (Malaria) und tierischen (Texafieber) roten Blutkörperchen vorkommen, und deren Kenntnis wir hauptsächlich den schönen Untersuchungen von Laveran[1]) verdanken (Fig. 16).

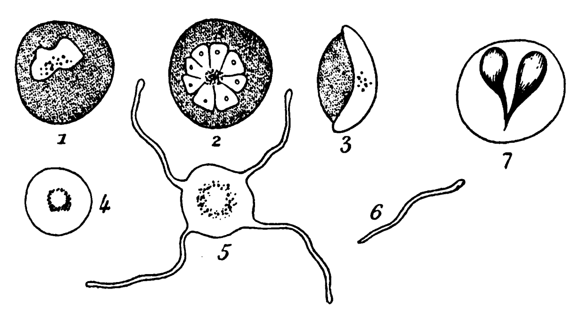


Fig. 16. — Haematozoon der Malaria (1—6). — 1. Amöbenhafte Form. 2. Rosettenform. — 3. Halbmondförmige Form mit dem Rest eines Blutkörperchens. — 4. Sphärische Form. — 5. Geisseltragender Körper. 6. Freie Geissel. — 7. Piroplasma bigeminum des Texasfiebers.

Die Bedeutung dieser Art von Protozoen wächst von Tag zu Tag. Der Cyclus ihrer Entwickelung wird immer genauer bekannt und entspricht durchaus demjenigen der Coccidien, die andere Zellen bewohnen. Die Parasiten der roten Blutkörperchen bringen nur einen Teil ihres Entwickelungscyclus in den Wirbeltieren zu; der andere Teil findet innerhalb wirbelloser Thier statt, wo sich zweifellos

---

1) Annales de l'Inst. Past. 1887. cf. Laveran et Blanchard, Les hématozoaires de l'homme et des animaux. Paris 1895.

ausschliesslich die geschlechtlichen Vorgänge abspielen. [Manson[1]) und Laveran[2]).]

Gregarinen. — Diese Art lebt meist parasitisch an Arthropoden. Sie zeigen sich bald als Zellen von einfacher Struktur (niederer Typus), bald in wurmförmiger Gestalt und in 2—3 Segmente geteilt. Das vordere Segment dient als Anheftungsorgan und trennt sich zu gewissen Zeiten von den andern, die dann an Volum zunehmen, eine kugelige Gestalt bekommen und sich encystieren. In dieser Cyste bilden sich die Sporen (Pseudonavicellen) aus, welche die Sporozoiten (die sichelförmigen Körper) enthalten. Nach Bütschli[3]) geht der Sporenbildung oft die Copulierung von zwei Individuen voraus. Wenn die Auskeimung beginnt, so wandeln sich die sichelförmigen Körperchen in Amöben um, welche von Neuem Gregarinen hervorbringen — ausnahmsweise kann allerdings auch das amöbenhafte Stadium persistieren. Während des Zustandes als Amöbe lebt das Tier als Parasit in einer epithelialen Zelle, später aber tritt es in Freiheit.

Die Frage, ob es auch hier sexuelle Phänomene giebt, die den oben bei andern Gruppen erwähnten gleichen, ist noch nicht entschieden. Mesnil und Caullery[4]) haben Bilder gesehen, die an die ungeschlechtliche Fortpflanzung der Coccidien erinnern. Wahrscheinlich folgen auch hier den ungeschlechtlichen Generationen früher oder später solche, die in männliche und weibliche geschieden sind. Bewiesen ist dies aber noch nicht.

---

1) Patrik Manson, The Gaulstonian lectures on the life history of the malarial germ outside the human body. The Lancet. 1896. I. 695—698. 751—754. 831—833. 1896. II. 1715—1716. — cf. British Medical Journ. March 1896. Sept. 1898.

2) Comptes rendus d. l. Soc. d. Biolog. Paris. Sér. X. T. V. p. 471—472. p. 885—889. p. 919—921. p. 977—980. — Ibid. T. VI. p. 249—252. — cf. auch Laveran et Blanchard, Les hématozoaires de l'homme et des animaux. Paris 1895.

3) Bütschli, Ueber den Bau der Bakterien und verwandter Organismen. 1890. — Weitere Ausführungen über den Bau der Cyanophyceen und Bakterien. 1896. — cf. auch Bronn's Klassen und Ordnungen des Tierreichs. 1882—1889.

4) Comptes rendus de l'Acad. d. Sciences. Paris. T. CXXVI. 1898. p. 262—264. — Compt. rend. de l. Soc. d. Biologie. Paris. Sér. X. T. V. 1898. p. 65—68.

3. Infusorien.

Unter den Geisselinfusorien erwähnen wir nur die Trypanosomen. Diese infizieren das Blut verschiedener Tierarten, und wenn sie auch zuweilen keine Krankheitserscheinungen machen (z. B. bei der Ratte), so können sie doch auch sehr schwere Symptome verursachen (Beschälkrankheit der Pferde — „Nagana" oder die „Krankheit der Tse-tse = Fliege", eine Krankheit, die in Südafrika Pferd, Esel, Rind, Hund etc. befällt — „Surra" eine ähnliche und damit vielleicht identische Krankheit in Indien). Es giebt also mehrere Arten von Trypanosomen. Es sind kleine fischförmige Organismen, welche ein freies und ein mit Cilien bewaffnetes Ende haben; deren eine Seite eine mit der Geissel in Verbindung stehende wellige Membram zeigt und die im Innern chromatischen Knäuel (Kern) sowie einen Nucleolus besitzen. Mitunter teilen sie

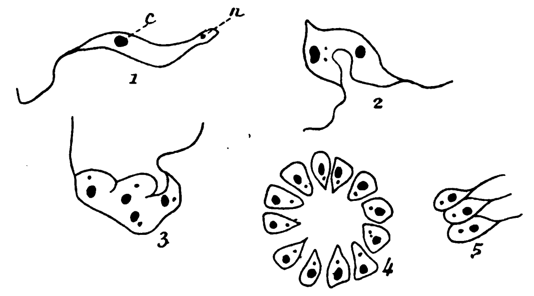


Fig. 17. — Trypanosoma der Katze (Kempner und Rabinowitsch). 1. Ausgewachsene Form. — 2. Längsteilung. — 3. Querteilung. — 4. Segmentation. — 5. Segmente, die sich dem ausgewachsenen Zustande nähern. — Die Trypanosomen haben in ihrem Protoplasma ein Kernkörperchen (n) und einen Chromatinknäuel (c).

sich einfach der Länge oder Quere nach, ohne ihre Cilien zu verlieren; mitunter wandeln sie sich vorher in eine voluminöse Kugel um, woraus durch Segmentation zahlreiche Individuen entstehen. (Kempner und Rabinowitsch[1]) — Fig. 17).

1) Zeitschrift f. Hygiene u. Inf. Bd. XXX. 1899.

V. Chemische Zusammensetzung der Protophyten und ihre Reaktion auf Farbstoffe.

1. Chemische Zusammensetzung.

Dieselbe ist noch sehr wenig bekannt.

Schimmelpilze. Die Hülle besteht aus Cellulose. Der Inhalt ist reich an ternären Substanzen, die das Uebergewicht über die stickstoffhaltigen haben. Die Sporen haben eine hygroskopische Membran und ein sehr konzentriertes Protoplasma, können daher nicht leicht coagulieren.

Hefepilze. Auch hierbei besteht die Zellmembran aus Cellulose. Das Protoplasma ist reicher an Eiweisskörpern als bei den Schimmelpilzen, enthält aber auch Kohlehydrate, (speziell auch Glykogen) und Fette. Diese letzteren nehmen verhältnismässig sehr stark in alten Kulturen zu [Duclaux[1])]. Phosphorsäure, Kali und Magnesia sind die Hauptaschebestandteile. Die Hefen enthalten viel Nuclein.

Bakterien. Wenn schon die chemische Zusammensetzung der Hefen nach Alter und Nährboden sehr wechselt, so gilt dies noch mehr von den Bakterien [Cramer[2])]. Manche enthalten Cellulose (bac. subtilis). Bei allen überwiegt der Prozentsatz an Eiweisskörpern über denjenigen an ternären Substanzen. Man hat Kohlehydrate, Fette, wachsartige Körper (Tuberkelbazillus) daraus isoliert. Aber bei all diesen Körpern kann man nicht unterscheiden, was von der Intercellularsubstanz und was von den Zellen selbst herrührt.

Das Protoplasma der thermophilen Mikroorganismen muss eine ganz besondere Zusammensetzung haben. Denn man kann doch nicht gut die Membran (die mit derjenigen der anderen Bakterien übereinstimmt) als ein wirksames Schutzmittel gegenüber der Wärme ansehen.

2. Farbstoffreaktionen.

Da dies zur eigentlichen Technik gehört, so können wir nur ganz kurz darauf eingehen.

Bakterien. — Solange sie leben, setzen sie dem Eindringen der Farbstoffe einen gewaltigen, praktisch absoluten

1) Duclaux, Mikrobiologie. T. I.

2) Archiv für Hygiene. 1895.

Widerstand entgegen. Man muss sie also vorher töten, wenn man sie färben will.

Manche Bakterien werden durch Jod gebläut (bac. aceti, clostridium pasteurianum vor der Sporenbildung). Gewöhnlich benutzt man die basischen Anilinfarben, für welche die Mikroorganismen im Allgemeinen eine grosse Affinität besitzen. Letztere ist übrigens gradweise verschieden je nach der Art. Der Milzbrandbazillus färbt sich leicht mit schwachen Farbstoffen. Der Rotzbazillus verlangt viel kräftigere Reagentien; der Influenzabazillus kann erst sichtbar gemacht werden, wenn man zu den Farbstofflösungen Substanzen hinzusetzt, welche die Färbekraft noch verstärken (Phenol, Anilinöl); der Tuberkel- und Leprabazillus endlich brauchen einen sehr langen Kontakt mit den phenol- oder anilinölhaltigen Farbstoffen. Worin sind diese Unterschiede begründet? Welche Rolle spielt dabei die Membran, welche der Zellinhalt? Der Widerstand der Tuberkel- und Leprabazillen beruht sicherlich auf ihrer wachsartigen Hülle; denn nach Auflösung derselben verhalten sie sich wie die gewöhnlichen Bakterien. Bei letzteren dagegen hängt die Affinität den Farbstoffen gegenüber mit den Eigenschaften der Hülle und denjenigen des Protoplasmas zusammen. Wenn man starke Farblösungen anwendet, saugt sich die Membran mehr oder minder damit voll und der Zellinhalt kommt gar nicht in Betracht. Benutzt man schwache Lösungen, so wirkt man ausschliesslich auf das Protoplasma, und die erreichte Färbungsnuance ist sicherlich ein Maass für den Grad seiner Dichtigkeit.

Wenn die Bakterien einmal den Farbstoff angenommen haben, so lassen sie sich mehr oder weniger leicht entfärben. Die Tuberkel- und Leprabazillen halten am meisten die basischen Farben zurück (Ehrlich)[1]. Diese Eigenthümlichkeit lässt sich zur mikroskopischen Diagnostik benutzen. Aehnlich lässt sich die Gram'sche Reaktion benutzen. Zahllose Mikroorganismen, die man erst mit Pararosanilinviolett gefärbt und dann mit der Jod-Jodkaliumlösung differenziert hat, behalten die Farbe bei nachheriger Behandlung mit Alkohol oder Alkohol-Acetonlösung. Der Grund, warum die einmal gefärbten Tuberkel- und Leprabazillen den Entfärbungsmitteln Trotz bieten, selbst so starken wie die 30proz. Salpeter-

1) Zeitschrift für klinische Medizin. Bd. I. u. II. — Deutsche Medizin. Wochenschrift. 1882.

säure ist, liegt, wie bemerkt, in der wachsartigen Hülle, welche diese Bazillen umgiebt. Bei dem Gram'schen Verfahren scheint eine durch die Jod-Jodkaliumlösung bewirkte Konzentration des Zellinhaltes die Ursache zu sein, warum der Farbstoff nicht wieder an das Entfärbungsmittel abgegeben wird. Dazu passt sehr gut, dass Tuberkel- und Leprabazillus nach Gram behandelt, als punktierte Linien erscheinen, wie wenn sie nun zahlreiche intraprotoplasmatische Vacuolen hätten.

Sporen lassen sich ebenso schwer färben wie entfärben. Dies liegt sicherlich an der Wasserarmut ihres Zellinhaltes und nicht an der Dicke der Sporenmembran; denn die noch nicht fertig entwickelten Sporen, verhalten sich ganz wie reife Sporen (Bunge)[1].

Cilien färben sich nur nach vorhergehender Beize mittelst Tannin. Kapseln weist man nach, indem man vorsichtig entfärbt.

Hefe- und Schimmelpilze. Nach Gram'scher Methode färben sich alle Hefepilze gleich gut; die Schimmelpilze aber nur sehr ungleichmässig. Details in dieser Beziehung gehören in die Botanik.

Zweites Kapitel.

Physiologie.

Die Mikroorganismen finden sich überall; ihre Arten sind zahllos, ihre chemischen Aufgaben unendlich mannigfaltig; ihre Fortpflanzungsfähigkeit erscheint ganz ausserordentlich, und ihre Hauptaufgabe besteht darin, den Kreislauf des Lebens zu unterhalten.

Als Parasiten streben sie danach, die übrigen Lebewesen, pflanzliche sowohl wie tierische, zu vernichten. Als Saprophyten zerlegen sie die abgestorbene organische Substanz in einfachere Bestandteile und liefern so die notwendigen Lebensmittel für die höheren Pflanzen. Das Leben der Pflanzen,

1) Fortschritte der Medizin. Bd. XIII. 1895.

und somit auch dasjenige der Tiere, ist von ihrer Thätigkeit abhängig. Andererseits ist diejenige organische Substanz, welche zu leben aufgehört hat, die Hauptquelle ihrer Ernährung. Es ergiebt sich daraus, dass sie die notwendigen Vermittler sind zwischen dem Leben, was aufhört, und demjenigen, das anfängt.

Bei dem Studium der Funktionen der Mikroorganismen (Protophyten) werden wir folgende Einteilung befolgen: 1. Ernährung; 2. Erzeugung von Wärme und Licht; 3. Erzeugung von Farbstoffen; 4. Fortbewegung und Sensibilität; 5. Entwickelung und Lebenskraft; 6. Virulenz. Im Anschlusse daran werden wir einiges über die noch so wenig bekannte Physiologie der Protozoen mitteilen.

I. Ernährung.

Es müssen hierbei folgende Faktoren unterschieden werden: 1. Die Natur des Mikroorganismus selbst. Jede Art derselben verlangt bestimmte Bedingungen, zuweilen in recht engen Grenzen. So verzehren gewisse Schimmelpilze bei der Zerlegung der Weinsäure nur den rechtsdrehenden Bestandtheil (Pasteur)[1]. Péré[2]) zitiert analoge Beispiele bezüglich der inaktiven Milchsäure. 2. Die Beschaffenheit des Nährbodens. Fischer[3]) giebt an, dass nur solche Monosacharate von den Hefepilzen verzehrt werden können, die 3 oder 6 oder 9 Atome Kohlenstoff haben. Er bemerkt ferner, dass bei den Hexosen die stereochemische Struktur des Moleküls ausschlaggebend ist für die Fähigkeit einer zymotischen Zerlegbarkeit. 3. Aeussere Einflüsse — als da sind: Anwesenheit oder Abwesenheit von Sauerstoff; Temperatur, Belichtung etc.

Das Studium der Gährungen und der diastatischen Absonderungen lässt sich praktisch nicht von demjenigen der Ernährung der Mikroorganismen trennen. Wir werden daher der Reihe nach besprechen: A. Die Nahrungsmittel der Mikroorganismen und die Nährböden. B. Die äusseren Wachstumsbedingungen. C. Die Gährungen. D. Die diastatischen Absonderungen. E. Die durch das Bakterienwachstum bewirkten Veränderungen in den Nährböden.

---

1) Comptes rend. d. l'Acad. des Sciences. 1858. 1860.

2) Annales de l'Institut Pasteur. 1893.

3) Berichte d. Deutschen Chemischen Gesellschaft. Bd. 23. 24. 27.

A. Die Nahrungsstoffe und Nährböden der Mikroorganismen.

„Unter Nahrungsmitteln muss man alle diejenigen Substanzen verstehen, welchen ein gegebener Mikroorganismus das zum Aufbau seines Körpers nötige Material und diejenige Wärme entziehen kann, deren er bedarf, um sich von der umgebenden Sonnenwärme unabhängig zu machen. Die Gesammtsumme der protoplasmatischen Wirkung muss exotherm sein, und gewöhnlich bleibt sogar noch ein kleiner Ueberschuss von Wärme übrig, der die Temperatur des Nährbodens hebt. Im Einzelnen aber kann das Protoplasma wenigstens für einen Teil seiner Nahrungsmittel mit schon verbrannten Substanzen ausreichen, die auf keine Weise mehr Wärme zu liefern vermögen, wenn nur dabei Kombinationen mit andern Nährsubstanzen möglich sind, bei denen eine genügende Menge von exothermen Umwandlungen stattfinden. Wie Winogradsky gezeigt hat, kann das nitrifizierende Ferment seine Kohle der Kohlensäure entreissen, wobei salpetrige Säure zu Salpetersäure oxydirt wird.“ (Duclaux)[1]).

Die Nahrungsmittel werden vom Protoplasma in einer bis jetzt fast noch unbekannten Weise verarbeitet. Wir wissen nur, dass dieser Verarbeitung eine bald extra-, bald intracelluläre diastatische Umwandlung vorausgeht, und dass ihr die Ausstossung der verbrauchten Substanzen nachfolgt. Diese mischen sich in den Kulturmedien mit verschiedenen Absonderungen im eigentlichen Sinne, sowie auch mit den Ueberbleibseln der Gährungsprozesse. Es ist oft unmöglich, diese drei Arten von Produkten gehörig zu unterscheiden, denn die Physiologie der Bakterien ist bis jetzt noch sehr wenig aufgeklärt.

1. Nahrungsmittel der Schimmelpilze.

Raulin[2]) hat zuerst, indem er den Aspergillus niger als Paradigma wählte, exacte diesbezügliche Untersuchungen angestellt und unter ausschliesslicher Verwendung von bekannten chemischen Körpern (Weinsäure, Zucker und Mineral-

1) Duclaux, Mikrobiologie. Bd. I. p. 215.

2) Raulin, Etudes chimiques sur la végétation de l'Aspergillus niger. Ann. des Sciences Nat. 1870.

salzen) das für die Entwickelung dieses Pilzes günstigste Nährmedium bestimmt. Es giebt denn auch bis heute keinen anderen Mikroorganismus, dessen Ernährungsbedingungen wir so genau kennen, da niemand ähnlich präcise Untersuchungen für andere Bakterien ausgeführt hat.

Die Raulin'sche Flüssigkeit liefert konstant eine Ausbeute an Pilzsubstanz von ungefähr $^1/_{20}$ ihres eignen Gewichtes. Die Zusammenstellung ist folgende:

Wasser	1500,0	g
Kandiszucker	70,0	"
Weinsäure	4,0	"
Salpetersaures Ammon . .	4,0	"
Phosphorsaures Ammon .	0,6	"
Kohlensaures Kali . . .	0,6	"
Kohlensaure Magnesia . .	0,4	"
Schwefelsaures Ammon . .	0,25	"
Schwefelsaures Zink . . .	0,07	"
Schwefelsaures Eisen . .	0,07	"
Kieselsaures Kali	0,07	"

Die Reaktion ist sauer. Um reichliche Kulturen zu erhalten, muss man ganz dünne Schichten zur Züchtung benutzen und bei 37° für reichlichen Luftzutritt und feuchte Atmosphäre sorgen. Nach 24 Stunden ist dann die Flüssigkeit mit einer weissen Haut bedeckt, die zusehends dicker und dabei faltig wird und vom 4. Tage an durch die reifen Sporen eine schwarze Färbung annimmt. Wenn man das Maximum an Pilzkulturen bestimmen will, so entfernt man zweckmässiger Weise am 3. Tage alles was sich gebildet hat; man kann dann nach abermals 3 Tagen noch eine neue Ausbeute gewinnen, welche indessen die letzte ist. Wenn man die beiden Häute bis zum konstanten Gewichte trocknet, findet man ca. 25 g für je 1500 ccm angewandte Nährflüssigkeit.

Wenn man der Reihe nach die einzelnen Mineralbestandteile aus der Raulin'schen Flüssigkeit fortlässt, kann man dadurch die Bedeutung jedes einzelnen feststellen. Durch Unterdrückung der Phosphorsäure sinkt die Ausbeute auf $^1/_{182}$, durch Unterdrückung der Magnesia auf $^1/_{91}$, des Kalis auf $^1/_{25}$, der Schwefelsäure auf $^1/_{25}$. Dies entspricht ungefähr dem, was man auch bei Züchtung von höheren Pflanzen beobachten würde. Bei den folgenden Bestandteilen aber verhält sich dies anders. Lässt man nämlich das Zinkoxyd fort, so fällt die Ausbeute auf $^1/_{10}$, bei Unterdrückung des

Eisenoxyds fällt sie auf weniger als die Hälfte! Dabei sind von beiden Substanzen auf 1500 ccm Flüssigkeit nur je 0,07 g an Schwefelsäure gebunden vorhanden. Um diese merkwürdige Erscheinung aufzuklären, verfuhr Raulin folgendermassen: Er liess zunächst den Pilz auf einem zink- bezw. eisenfreien Nährboden wachsen. Wenn das, wie bemerkt, dürftige Wachstum beendet war, setzte er die fehlenden Substanzen zu: Der Zusatz des Zinksalzes stellte das normale Wachstum wieder her, während der nachträgliche Eisenzusatz ohne jede Wirkung blieb. Raulin hat dies so gedeutet, dass das Zink ein wirkliches Nahrungsmittel sei, während man das Eisen nur als eine Art von Antidot ansehen dürfe, welches ein vom Aspergillus produziertes und der eigenen Weiterentwickelung schädliches Gift (Rhodanwasserstoffsäure?) neutralisiere.

Während so einige Mineralsubstanzen in unglaublich kleinen Dosen das Wachstum der Schimmelpilze begünstigen, erweisen sich andere als schädlich in nicht weniger extremen Verdünnungen. Bekannte Beispiele hierfür sind Sublimat und Silbernitrat, welche das Auskeimen der Sporen bei einer Verdünnung von $^1/_{500000}$, bzw. $^1/_{1600000}$ zu verhindern vermögen. Ja, der Aspergillus ist gegen Silbersalze so empfindlich, dass er sich in einem silbernen Gefässe überhaupt nicht entwickelt.

Kohlehydrate. Die Weinsäure wirkt in zweierlei Weise: Der Nährboden bleibt dadurch sauer, also ungünstig für Bakterienwachstum, sodass dann der Aspergillus ausschliesslich wächst, selbst wenn man nicht aseptisch verfährt; andererseits dient er diesem Pilz noch als Nahrungsmittel, wenn aller Zucker aufgebraucht ist.

Der Kandiszucker wird von diesem Pilze zuerst invertiert und dann verbraucht. $^2/_3$ davon wird verbrannt, um die nötige Energie zu liefern; das übrig bleibende Drittel dient zum Aufbau der Gewebe.

Man hat noch bei verschiedenen andern ternären Verbindungen den Nährwert studiert. Milchzucker und Mannit sind keine guten Nährmittel; rohe Stärke ist überhaupt ungeeignet, gekochte dagegen ganz brauchbar — sie wird von Diastasen angegriffen, welche der Aspergillus produziert. Der Alkohol verhindert das Auswachsen der Sporen, wird aber vom entwickelten Fadenpilze verbraucht; desgleichen wird Essigsäure assimiliert etc.

Stickstoffhaltige Nährmittel. In der Raulin'schen Flüssigkeit ist der Stickstoff nur in mineralischer Form vor-

handen. Bei Abwesenheit von Ammoniak beträgt die Ernte nur $^1/_{153}$.

Schlussfolgerungen. Der Aspergillus ist sehr anspruchsvoll und dabei in anderer Hinsicht doch sehr genügsam. Will man eine reichliche Ausbeute erzielen, so muss man die qualitative und quantitative Zusammensetzung der Raulin'schen Flüssigkeit genau beachten. Wenn es dagegen nur darauf ankommt überhaupt eine Kultur zu züchten, so kann man sich manche Abweichungen davon erlauben. Der Pilz wird dann zwar mehr oder weniger schlecht wachsen, aber er wird wachsen, da er wie alle Mikroorganismen in weiten Grenzen der Anpassung fähig ist.

2. Nährsubstanzen für Hefepilze.

Die Schimmelpilze leben normaler Weise nur bei Luftzutritt, und auf Kosten des reichlich zutretenden Sauerstoffs verbrennen sie vollständig denjenigen Teil der Nahrungsmittel, den sie nicht zum Aufbau ihrer Leibessubstanz verwenden.

Die Hefen dagegen leben normaler Weise ohne Luftzutritt. Auch sie verbrennen das, was sie nicht assimilieren; aber die Verbrennung ist hier unvollständig. Sie erstreckt sich infolge davon notwendiger Weise auf eine viel grössere Anzahl Moleküle; es handelt sich also dabei um eine „an anaërobes Leben" gebundene „Gährung" — beide Ausdrücke sollen späterhin noch näher erläutert werden.

Es besteht also in dieser Hinsicht kein wesentlicher Unterschied zwischen Schimmel- und Hefepilzen. Nur dic Ernährungsbedingungen stehen in einem gewissen Gegensatze. Taucht man die Schimmelpilze in zuckerhaltige Flüssigkeiten, so rufen sie wirkliche Gährungen hervor; lässt man die Hefen bei Luftzutritt wachsen, so kommt es zu typischen Verbrennungen.

Mineralische Nährstoffe. Pasteur[1]) und Mayer[2]) haben nachgewiesen, dass Phosphorsäure und Kali unentbehrlich sind; Kalk ferner ist nützlich, und Magnesia begünstigt die Entwickelung.

Kohlehydrate. Die Zuckerarten sind die am meisten bevorzugten Lebensmittel, namentlich bei der Gährung. Doch

1) Annales de chimie et de physique. T. 58.

2) Landwirtschaftl. Versuchsstat. 1869.

können die Hefen gleichzeitig verschiedene Alkohole, organische Säuren und Salze assimilieren. Auch können sie in ihrem Innern Glykogen aufspeichern.

Stickstoffhaltige Substanzen. Den notwendigen Stickstoff können sie den Ammonsalzen, den löslichen Albuminoiden des Serums, dem Allantoin, der Harnsäure etc. entnehmen, aber nicht den Nitraten, dem Eieralbumin, dem Casein, dem Fibrin etc.

3. Nährsubstanzen für Bakterien.

Die einzelnen Arten derselben weichen in diesem Punkte viel mehr von einander ab, als dies bei den Schimmel- und Hefepilzen der Fall ist. Wir können aber auf die Einzelheiten dabei nicht eingehen.

Mineralische Nährstoffe. Chlornatrium, sowie namentlich phosphorsaures Kali sind den meisten Bakterien unentbehrlich. In den künstlichen Nährböden fügt man hierzu gewöhnlich noch schwefelsaure Magnesia und Chlorcalcium. Leuchtende Bakterien bedürfen zur Phosphorescenz starke Dosen Salz. Kühne[1]) giebt folgende Formel als gleichwertig mit der Asche von Liebig's Fleischextrakt an:

Wasser	600,0 g
Kochsalz	16,0 „
Schwefelsaure Magnesia .	3,5 „
Calcinierter Gyps . . .	1,5 „
Calcinierte Magnesia . .	2,5 „
Getrocknete Pottasche .	62,13 „
Soda	7,35 „
Ferrum reductum . . .	6,20 „
Phosphorsäure	95,0 „
Milchsäure als einziger organischer Bestandteil .	50,0—60,0 g.

Von dieser Lösung liefern 1—2 ccm die nötigen Mineralbestandteile für je 1 Liter der verschiedensten stickstoff- und kohlehydrathaltigen Nährmittel.

Der Schwefel spielt eine gewisse Rolle bei der Ernährung der Bakterien. Ausser in der Form von Sulfaten findet er sich beiläufig in den von den Mikroorganismen assimilierten Albuminoiden. Die meisten Bakterien können ihn aber ganz wohl entbehren. Anders verhält es sich bei den Schwe-

1) Zeitschrift für Biologie. Bd. 30.

felbakterien, welche sich, wie bereits erwähnt, in den H_2S-hältigen Wässern finden. Sie zerlegen darin dieses Gas und assimilieren dann den Schwefel. Wenn der Schwefelwasserstoff fehlt, so oxydieren sie ihre im Protoplasma enthaltenen Reservebestandteile; dadurch entstehen Sulfate, die sich in dem Nährmedium anhäufen (Winogradsky)[1].

Eisen ist für viele Bakterien nützlich, namentlich in der Form von Hämoglobin — der Pneumococcus und überhaupt alle pathogenen Bakterien, welche einen bluthaltigen Nährboden einem serumhaltigen vorziehen, sind hierfür ein Beweis. Das Eisen in der Form von Hämoglobin soll für die Influenzabazillen unentbehrlich sein (Pfeiffer)[2], was übertrieben erscheint. Für die Eisenbakterien ist das Eisen ein notwendiges Element. Sie häufen es als Oxyd in ihrer Scheide in einer noch unaufgeklärten Weise an. Nach Winogradsky[1]) soll es intracellulär, nach Molisch[3]) extracellulär stattfinden. Letzterer hat nachgewiesen, dass man das Mangan dem Eisen substituieren kann.

Kohlehydrate. In dieser Beziehung giebt es gewaltige Unterschiede. Gewisse derselben begünstigen zweifellos die Entwickelung mancher Mikroorganismen, so z. B. das Glycerin diejenige des Tuberkelbazillus und zahlreicher Streptotricheen. Auch erinnern wir hier noch einmal an die Thatsache, dass die nitrifizierenden Bakterien den Kohlenstoff durch Zerlegung von CO_2 zu gewinnen im Stande sind.

Stickstoffhaltiges Material. Mehrere ausgesprochene Parasiten können nur in serumhaltigen Flüssigkeiten leben (Gonococcus, Mikroorganismus der Lungenseuche); einige ziehen das erstarrte Blutserum vor (Tuberkelbazillus); die meisten pathogenen Organismen entwickeln sich vorzüglich in peptonhaltigen Kulturflüssigkeiten; doch giebt es unter ihnen auch solche, denen Amidoverbindungen und selbst Ammonsalze als einzige Stickstoffquelle genügen; Ammonsalze sind ausreichend für die Mehrzahl der Saprophyten, namentlich die wasserbewohnenden. Der nitrifizierende Bazillus lebt von Nitriten; die Leguminosebazillen endlich können direkt atmosphärischen Stickstoff assimilieren, wie wir später genauer werden kennen lernen.

---

1) Beiträge zur Morphologie und Physiologie der Bakterien. Heft II.

2) Zeitschrift für Hygiene. Bd. XIV. 1893.

3) Die Pflanze und ihre Beziehungen zum Eisen. 1892.

4. Nährböden.

Man teilt die Nährböden ungezwungen in 2 Klassen ein: in flüssige und feste. Die ersteren dienen hauptsächlich zum Studium der biologischen Eigenschaften; letztere zur Trennung der Arten. Unter den flüssigen unterscheidet man: 1. die künstlichen Nährböden, deren sämmtliche Bestandteile chemisch genau bekannte Substanzen sind (z. B. die Raulinsche Flüssigkeit); 2. die vegetabilischen und animalischen Aufgüsse (Heuaufguss und Bouillon), also rein empirische Nährböden; 3. die organischen Flüssigkeiten (Milch, Serum, Urin, Fruchtsaft); 4. die kombinierten Flüssigkeiten. Die trocknen Nährböden umfassen: 1. die Flüssigkeiten, welche teils durch Gerinnung (Serum), teils durch Zusatz von Gelatine, Agar-Agar, oder colloidaler Kieselsäure in feste Form übergeführt sind; 2. die festen tierischen und pflanzlichen Nährböden (Schnitte von Eingeweiden, Kartoffeln, Karotten).

Nichts ist so schwer, als auf empirischem oder chemischem Wege den Nährboden zu bestimmen, der für die Entwickelung eines Bakteriums am günstigsten ist. Und wenn es endlich gelungen, so genügt derselbe meist nicht einmal, um die verschiedenen biologischen Eigenschaften des betreffenden Organismus damit studieren zu können. Die Aufgabe ist also meist recht verwickelt.

Wir unterscheiden bei den Nährböden drei Eigenschaften als wesentlich: die Konsistenz, den Grad des Reichtums an Nährsubstanzen und die Reaktion.

Konsistenz. Unsere festen Nährböden, so wie sie gewöhnlich hergestellt werden, sind immer sehr wasserreich. Indem man sie mehr und mehr austrocknen lässt, bemerkt man, dass sie immer weniger für die Züchtung von Bakterien und Hefen sich eignen. Wenn nun die Konzentration überhaupt nicht mehr das Wachstum dieser beiden Gruppen von Mikroorganismen gestattet, so können die Schimmelpilze immer noch eine Zeit lang darauf gedeihen. Erst die äussersten Grade von Trockenheit sind imstande die Entwicklung der letzteren aufzuheben. Es ist ja übrigens bekannt, dass letztere noch auf Rinden, toten Blättern etc. fortkommen.

Reichtum an Nährmaterial. Mehrere Arten, namentlich die im Wasser vorkommenden, entwickeln sich in äusserst armen Medien, ja selbst in destilliertem Wasser. Im letzteren

Falle genügen ihnen also die darin gelösten Gase (NH_3 und CO_2). Die meisten Mikroorganismen dagegen sind an eine bestimmte Konzentration der Nährsubstanzen gebunden, die natürlich in weiten Grenzen schwankt. Jede Art hat ihr Optimum, und das Wachstum nimmt diesseits und jenseits desselben rasch ab. Die pathogenen Mikroorganismen verlangen meistens die reichsten Nährböden, solche also, die den tierischen Körpersäften am ähnlichsten sind.

Reaktion. Schimmelpilze und Hefen ziehen die sauren Nährböden vor, Bakterien im Gegenteil die neutralen oder alkalischen. Diesen Unterschied benutzt man zur Gewinnung von Reinkulturen der Hefen. Es giebt übrigens auch Ausnahmen von obiger Regel: Wenn auch im allgemeinen die Bakterien leichter einen Ueberschuss von Alkali als von Säure vertragen, so giebt es doch daneben eine ganze Anzahl, die sich sehr gut auf sauren Nährböden entwickeln (Typhoid- und Colibazillus), ja selbst auf ganz sauren (Bact. aceti). Unter denjenigen Mikroorganismen, welche die ziemlich alkalischen Nährböden lieben, muss man den Choleravibrio hervorheben, und unter denen, die stark alkalische Reaktion bevorzugen, den Micrococcus ureae.

B. Die äusseren Wachstumsbedingungen.

Ueber die Frage, welchen Einfluss Feuchtigkeit, bezw. der Grad der Konzentration, ferner Ruhe oder Bewegung auf das Wachstum der Mikroorganismen auszuüben vermögen, wissen wir noch nichts Bestimmtes. Es bleibt uns also nur zu betrachten übrig, welchen Einfluss der Sauerstoff, die Temperatur und das Licht ausüben. Den Sauerstoff könnte man auch unter den Nahrungsmitteln besprechen, wenn auch gesondert davon, da es von fundamentaler Bedeutung ist, ob das Leben mit oder ohne Luftzutritt stattfindet. Indessen kommt nicht viel darauf an, da jede Einteilung hier einstweilen noch etwas Willkürliches an sich hat.

1. Sauerstoff.

Seit Lavoisier nahm man es als fundamentales Gesetz an, dass der Sauerstoff zum Leben unentbehrlich sei. Pasteur[1]) griff diese Theorie im Jahre 1861 an und modi-

1) Comptes rendus de l'Acad. d. Sciences. 1861.

fizierte sie. Er fand damals, dass die Buttersäuregährung des milchsauren Kalkes von einem Mikroorganismus veranlasst wird, der nur bei Abschluss der Luft wächst. Diese damit entdeckte neue Gruppe von Lebewesen nannte er „Anaërobien“. Im folgenden Jahre entdeckte er ein anderes derselben Gruppe angehöriges Bakterium, welches weinsauren Kalk zerlegt. Später endlich kamen noch zwei pathogene Anaërobien dazu: die Sephthämiebazillen und ein kleiner Wasserbazillus, der bei den damit infizierten Tieren Abszesse hervorruft.

Diese Entdeckungen haben unsere biologischen Ansichten stark verändert. Wir wissen jetzt, dass es einerseits Lebewesen giebt, die den freien Sauerstoff binden, andererseits solche, welche nur den bereits gebundenen Sauerstoff assimilieren können. Hierzu müssen sie gewisse chemische Körper zerlegen und rufen dadurch meist Gährung hervor. Gährung ist nicht notwendiger Weise Leben ohne Luftzutritt, und Leben ohne Luftzutritt ist nicht immer gleichbedeutend mit dem, was wir unter Gährung verstehen. Aber beide Phänomene sind so oft mit einander verbunden, dass man begreift, warum Pasteur sie mit einander identifizieren wollte.

Schimmel- und Hefepilze. Erstere entwickeln sich, wie erwähnt, gewöhnlich bei Luftzutritt; manche können auch ohne Sauerstoff leben, wenn sie sich in der Tiefe von zuckerhaltigen Flüssigkeiten entwickeln; sie wirken dann wie Fermente, während sich gleichzeitig ihre morphologischen Charaktere ändern. Die Hefepilze dagegen können freien Sauerstoff assimilieren (bei Luftzutritt), ferner schwach gebundenen Sauerstoff (sie reduzieren also z. B. Oxyhämoglobin), oder endlich fest gebundenen Sauerstoff (wie bei der Zuckerzerlegung ohne Luftzutritt).

Bakterien. Diese kann man in dieser Hinsicht in 3 Klassen einteilen: 1. obligate Aërobien, 2. obligate Anaërobien, 3. fakultative Anaërobien („Aëro-Anaërobien“).

Die obligaten Aërobien können sich nur bei Zutritt von Luft entwickeln, die entweder sie unmittelbar umgiebt oder in der Nährflüssigkeit gelöst ist. Im ersteren Falle bildet sich ein Häutchen an der Oberfläche der Flüssigkeit (Bac. subtilis, Bact. aceti); im andern entwickeln sie sich zwar in der Tiefe, aber dabei um so besser, je freier die

Luft zur Flüssigkeit Zutritt hat und je dünner die Flüssigkeitsschicht ist (Milzbrandbazillus).

Die obligaten Anaërobien wachsen überhaupt nicht bei Gegenwart von Sauerstoff; dieser ist für sie giftig (Sephthämiebazillen, Rauschbrandbazillen). Sie wachsen nur im luftleeren Raume oder bei Gegenwart von indifferenten Gasen (H, N). Manche vertragen geringe Spuren von Luft, die im Nährboden gelöst ist (Tetanusbazillen), namentlich wenn sie sich allmählich daran gewöhnt haben. Reduzierende Substanzen, wie ameisensaures Natron, begünstigen die Entwickelung der Anaërobien, ebenso die Sacharate, die nach Th. Smith[1]) sogar unentbehrlich sein sollen. Im Gegensatz zu Pasteur's Annahme glaubt dieser amerikanische Gelehrte, dass anaërobes Leben ohne Gährung nicht möglich sei.

Aëro-Anaërobien (oder fakultative Anaërobien) sind die Mehrzahl der gewöhnlichen Bakterien. Die meisten davon wachsen besser bei Luftzutritt, einige allerdings auch besser bei Luftabschluss (z. B. der Streptococcus der Druse der Pferde), und die Zahl letzterer nimmt in zuckerhaltigen Medien zu, da alle gährungserregenden Bakterien darin ebenso gut oder besser gedeihen, als wenn der Sauerstoff freien Zutritt hat. Man darf also wohl den Grundsatz aufstellen, dass einerseits Anaërobiose die Gährung begünstigt (Pasteur), andererseits aber auch Gährung die Anaërobiose begünstigt (Smith).

Wenn die Aërobien, obligate oder fakultative, in den Tierkörper eindringen, so leben sie da bei völligem Luftabschluss: ein neuer Beweis für die grosse Anpassungsfähigkeit der Bakterien.

Können sich nun auch die obligaten Anaërobien ihrerseits bei Gegenwart von Luft entwickeln? Zweifellos ist das möglich, wenn sie von gleichzeitig anwesenden Aërobien „beschützt“ werden (um einen Pasteur'schen Ausdruck zu gebrauchen). Kedrowsky[2]) meint, dass letztere dies nicht

---

1) Smith, Theobald, The fermentation tube with special reference to anaërobiosis and gas production among bacteria. The Wilder Quarter Century Book. 1893. 187—232. — Ueber die Bedeutung des Zuckers in Kulturmedien für Bakterien. Centralbl. f. Bakter. XVIII. 1895. 1ff.

2) Kedrowsky, Ueber die Bedingungen, unter denen anaërobe Bakterien auch bei Gegenwart von Sauerstoff existieren können. Zeitschrift f. Hygiene. Bd. XX. 1895. 3. Heft.

dadurch ermöglichen, dass sie den vorhandenen Sauerstoff absorbieren, sondern indem sie eine Art von unbekanntem Ferment produzieren, welches die Entwickelung der Anaërobien begünstigt. Scholtz[1]) bestreitet dies. Trenkmann[2]) glaubt, das Ferment Kedrowsky's sei einfach H_2S oder eine alkalische Schwefelverbindung, welche die begünstigenden Aërobien produzieren, und er weist zur Stütze dieser Meinung darauf hin, dass man die Anaërobien bei Luftzutritt züchten kann, wenn die erwähnten chemischen Substanzen gleichzeitig anwesend sind.

Fassen wir das Vorausgehende zusammen, so ergiebt sich, dass Sauerstoff allerdings für alle Mikroorganismen unentbehrlich ist, wie schon Lavoisier behauptet hatte. Aber wir sehen gleichzeitig, dass sie ihn nicht alle in derselben Form sich nutzbar machen können.

Die Elemente der tierischen und pflanzlichen Gewebe verhalten sich ganz wie die Mikroorganismen. Pasteur[3]) hatte schon gezeigt, dass in der Physiologie der Zellen die Anaërobiose die Regel, die Aërobiose die Ausnahme ist. Das war eine Auffassung, die sich als sehr lichtvoll und fruchtbar erwiesen hat. Lechartier und Bellamy[4]) haben für pflanzliche Gewebe dasselbe bewiesen, was Pasteur für die Schimmelpilze gethan hatte: durch Ausschluss der Luft haben sie dieselben in gährungserregende Zellen verwandelt. So können ganze Früchte (Pflaumen, Kirschen) ihren eigenen Zucker vergähren und dabei Alkohol und Kohlensäure entstehen lassen.

Bezüglich der Frage, ob die Anaërobien unbegrenzte Zeit den Sauerstoff entbehren können, hat Cochin[5]) konstatiert, dass Bierhefe, die serienweise gezüchtet wird, ohne inzwischen je mit dem Sauerstoff in Berührung zu kommen, immer spärlicher wächst. Nach der 10.—12. Uebertragung hört sogar jegliche Entwickelung auf. Wenn man dann nur eine Spur Luft mit ihnen in Berührung bringt, so beginnt wieder ein reichliches Wachstum. Aber die Bierhefe ist kein obligates Anaërobium; man muss sich also vor Verallgemeinerungen

1) Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XXVI.
2) Centralbl. f. Bakteriologie. Bd. XXXIII.
3) C. r. d. l'Acad. d. Scs. 1861.
4) C. r. d. l'Acad. d. Scs. 1869.
5) C. r. d. l'Acad. d. Scs. T. 96.

hüten. Denn Beijerinck[1]) berichtet, dass er sehr lange Zeit den Granulobacter butyricus bei Ausschluss von Sauerstoff gezüchtet habe.

2. Temperatur.

Die Mikroorganismen entwickeln sich bei sehr verschiedenen Temperaturen. Es giebt für jeden Organismus eine obere und eine untere Grenze und ein Optimum. Wenn sich die Temperatur über die obere Grenze erhebt, so hört das Leben bald auf; wenn sie unter die untere herunter geht, so tritt eine Art von latentem Leben ein, das die Erhaltung der Art gestattet. Das Optimum ist für die Ernährung am günstigsten, aber nicht unbedingt für die übrigen Funktionen. Jede derselben hat ihr eigenes Temperaturoptimum, und diese Optima liegen je nach der Art mehr oder weniger nahe bei dem Optimum des Wachstums. So zeigen die farbstofferzeugenden und die leuchtenden Bakterien ihre diesbezüglichen Eigenschaften am besten bei niedrigeren Temperaturen, als die ist, wobei sie am besten wachsen.

Schimmelpilze. Unter natürlichen Bedingungen entwickeln sie sich zwischen 10—20°; viele von ihnen ziehen jedoch eine höhere Temperatur vor, und diejenigen, die als Parasiten leben können, wachsen am besten bei Körpertemperatur. Als Beispiel für diese 3 Kategorien kann man ganz nahe verwandte Mucedineen anführen: Aspergillus glaucus, Aspergillus niger und Aspergillus fumigatus (pathogen), deren Optima bei 10—12° bezw. 35—37° bezw. 38—40° liegen.

Hefen. Auch hier schwankt das Optimum sehr. Auf die diesbezüglichen Unterschiede zwischen obergährigen und untergährigen Hefen werden wir später zurückkommen.

Bakterien. Die meisten pathogenen Bakterien entwickeln sich ungefähr bei 37° am besten. So ist es auch bei manchen Saprophyten. Die übrigen dagegen wachsen gar nicht oder nur schlecht bei dieser Temperatur, und das Optimum pflegt meist zwischen 20—30° zu liegen. Bei einigen Bakterien ist das Wachstum nur zwischen sehr engen Temperaturgrenzen möglich. So wächst der Tuberkelbazillus nur zwischen 38° und 39°.

---

1) M. W. Beijerinck, Ueber die Butylalkoholgährung und das Butylferment. Verhandl. der koenikl. Akademie v. Wetenschappen te Amsterdam. II. 1. No. 10. 1893.

Eine besondere Erwähnung verdienen die „frigoriphilen“ und „thermophilen“ Bakterien. Erstere wachsen unter 10° und namentlich auch um 0° herum. Bei so niedrigen und selbst noch niedrigeren Temperaturgraden produzieren einige Photobakterien sogar noch Licht: sicher ein Zeichen, dass sie noch genügend ernährt werden. Den Uebergang von den frigoriphilen zu den gewöhnlichen Bakterien bilden zahlreiche Wasserbakterien, die zwischen 10—20° wachsen. Bei letzteren Temperaturen gedeihen übrigens auch noch die frigoriphilen. Die thermophilen Bakterien wachsen zwischen 50—70°. Miquel[1]) hat mehrere Arten davon in den gewöhnlichen Gewässern gefunden. Certes und Garrigou[2]) haben in den Bädern von Luchon zwei Bakterien gefunden, die bei 64° wachsen; van Tieghem[3]) beschreibt einen Streptococcus der Luft, der bei 74° wächst; Frl. Tsiklinski[4]) fand in den Thermalbädern von Ischia 6 Bazillenarten, die bei 70° wachsen. Endlich haben Globig[5]) und Frl. Rabinowitsch[6]) verschiedene thermophile Bakterien isoliert, teils frei lebende, teils solche aus dem Verdauungstractus. Wie kommen nun derartige Organismen in den Boden, das Wasser etc., wo selbst in kalten Gegenden gemässigte Temperaturen herrschen? Globig meint, sie entwickelten sich nur während der Sommerhitze, eine Meinung, die uns ganz unzulässig erscheint. Frl. Rabinowitsch hat dargethan, dass diese Mikroorganismen zwar bei Luftzutritt (z. B. auf Kartoffeln) nur jenseits 50° wachsen, dass sie dagegen bei teilweiser oder vollständiger Anaërobiose schon bei 34—44° gedeihen, wenn auch etwas dürftiger. Sie könnten danach sehr wohl im Darm des Menschen und der Tiere fortkommen, wo die beiden letzteren Bedingungen zusammentreffen.

Es lassen sich für manche Bakterien die Temperaturgrenzen erweitern oder einengen. So kann man die Milzbrandbakterien an die ungewohnten Temperaturen von 10° und von 42,5° allmählich gewöhnen. Durch fortgesetzte Züchtung bei 20° verliert der Vibrio Deneke die Fähigkeit

---

1) Miquel, Les organismes vivants de l'atmosphère. 1883. — Annuaire de l'observatoire de Montsouris. 1881. 1885.

2) Comptes rend. de l'Acad. d. Sciences. Bd. CIII.

3) van Tieghen, Bulletin de la Société botanique. 1881.

4) Russ. Archiv für Patholog. Bd. V. 1898.

5) Zeitschr. f. Hygiene. Bd. III.

6) Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XVI.

bei den gewöhnlichen Brutschranktemperaturen zu wachsen. Dieudonné[1]) ist es gelungen, ihm dieselbe wieder allmählich zurückzugeben. Aehnlich hat Frl. Tsiklinsky den Bac. subtilis an sehr hohe Temperaturen gewöhnt.

3. Licht.

Das Licht ist unnütz, ja meist schädlich für das Bakterienwachstum. Hiervon machen aber die Purpurbakterien eine Ausnahme. Sie enthalten in ihrem Innern ein dem Chlorophyll anscheinend ähnliches Pigment, das CO_2 zerlegt unter Fixierung des Kohlenstoffes und unter Sauerstoffabscheidung.

C. Gährungen.

Früher verstand man unter Gährung jede unter Auftrieb und Gasentwickelung erfolgende Veränderung der organischen Substanz (Gährung des Mostes, des Brotes). Später wurde der Begriff noch verallgemeinert, und man verstand dann darunter jede „spontane“ Veränderung mit oder ohne Aufschäumen. Die Verdauung, die Essigbildung wurden ebenso für Gährungsvorgänge angesehen wie die Umwandlung zuckerhaltiger Säfte in alkoholische Getränke. Pasteur[2]) wies zuerst nach, dass jede Gährung eine Lebensäusserung ist und an die Entwickelung eines Mikroorganismus gebunden ist (Bierhefe, Milchsäure-, Essigsäure-, Buttersäure-Bazillen etc.). Indem er dann seine Lehre von der Anaërobiose erweiterte, kam er zu dem berühmten Satze: „Gährung ist Leben ohne Luft“. Diese Fassung ist indessen zu weitgehend, denn es müssten danach alle anaëroben Lebensvorgänge Gährungen sein, und dabei gleichzeitig zu eng, denn sie schliesst alle Gährungen aus, die unter Sauerstoffzutritt stattfinden, speziell also auch die oxydativen Gährungen.

Für uns ist die Gährung eine Lebenserscheinung, bei der ein ausserordentliches Missverhältnis stattfindet zwischen dem Gewichte des sie einleitenden Organismus und der Quantität der zersetzten Substanz. Bei der Gährung zersetzt der Mikroorganismus unvollständig eine grosse Anzahl von Molekülen, die ihm jedes nur sehr wenig Energie abgeben.

---

1) Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamte. IX.

2) Pasteur, Etudes sur la bière. 1876.

Bei dem gewöhnlichen Dasein dagegen zersetzt er vollständig eine kleine Anzahl Moleküle, von denen jedes ihm ausserordentlich viel mehr Energie abgiebt, als es dem direkten Sonnenlichte entnehmen könnte.

Bei jeder Gährung müssen mehrere Faktoren zusammenwirken: einmal der Gährungserreger, der zur Zerlegung gewisser Körper geeignet ist und dessen wesentlich hierbei in Betracht kommende Funktion sich steigern, abnehmen und verschwinden kann, wie jede andere nicht geradezu fundamentale Bakterieneigenschaft, — ferner die vergährbare Substanz, deren chemische Struktur die Hauptrolle dabei spielt (Fischer), — endlich ein Zusammentreffen von äusseren Bedingungen (Gegenwart oder Abwesenheit von Luft; Temperatur, Zusammensetzung und Reaktion der Nährflüssigkeit etc.).

So betrachtet, nähert sich aber die Gährung ausserordentlich in ihren Hauptzügen den diastatischen Vorgängen, die auf sogenannter chemischer Gährung beruhen. Wie die Mikroorganismen sind die Diastasen imstande bei relativ ganz unbedeutendem eignen Gewichte grosse Quantitäten Materie umzusetzen; wie die Mikroorganismen tritt jede einzelne nur bei Gegenwart bestimmter Substanzen und unter bestimmten Bedingungen in Wirksamkeit. Sollte nun die Gährung nicht einfach auf ein diastatisches Sekret zurückzuführen sein, sollte es also nicht eine Lebenserscheinung zweiten Grades sein? Man hatte dies schon lange vermutet, und die Beweise dafür haben sich in den letzten Jahren angehäuft. Diese Ansicht hat jüngst eine beträchtliche Stütze bekommen durch den Nachweis Buchner's[1]), dass die Bierhefe die Saccharate mittelst einer Diastase zerlegt, der Zymase, welche diese Körper in C_2H_5OH und CO_2 zu spalten vermag. Aber erst dann, wenn man für jede Gährung die zugehörige Diastase, das chemische Agens, isoliert haben wird, kann man eine genaue Scheidung durchführen zwischen einfachen Lebensvorgängen und wirklichen Gährungen. Bis dahin freilich wird es meistens schwer sein, zwischen beiden die Grenze zu ziehen.

Gewöhnlich teilt man die Gährungen nach der wesentlich dabei vorkommenden Reaktion ein. Man unterscheidet daher Gährungen durch Spaltung (alkoholische G., Milchsäure-G.), durch Reduktion (Buttersäure-G., Denitri-

---

1) E. Buchner, Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. 1897. — E. Buchner und Rapp, Berichte d. D. Chem. Gesellsch. 1898.

fication), durch Oxydation (Essigsäure-G., Nitrification), durch Hydrolyse (ammoniakalische G.) etc. Diese Einteilung entspricht nicht ganz der Wirklichkeit. Jede Gährungserscheinung ist so verwickelt, dass man selbst die scheinbar einfachsten nicht durch eine mathematische Gleichung ausdrücken kann.

Pasteur[1]) hat zuerst darauf hingewiesen, dass die bekannte klassische Formel der Alkoholgährung nur einen schematischen Wert hat und dass ausser Alkohol und CO_2 dabei noch verschiedene Körper in nicht unbeträchtlichen Quantitäten sich bilden. Wir finden die Milchsäuregährung noch weniger einfach, und die Buttersäuregährung führt geradezu zu polymorphen Spaltungen der organischen Materie.

Früher hielt man nur die organischen Substanzen für befähigt das für Gährungen nötige Material abzugeben. Aus verschiedenen neueren Arbeiten, insbesondere denjenigen von Winogradsky[2]), geht indessen hervor, dass auch mineralische Substanzen von den Mikroorganismen zerlegt werden können. Wir kommen so mehr und mehr zur Ueberzeugung, dieselben für ausgezeichnete Mittel zur chemischen Metamorphose zu halten. Es ist unnötig, hier weiter noch auf ihre grosse industrielle Bedeutung, namentlich für die Zukunft, eigens aufmerksam zu machen. Wir gehen daher sogleich auf die hauptsächlichsten Arten der Gährungen ein, um daran die Besprechung der Fäulnis anzuschliessen.

Alkoholische Gährung.

Die alkoholische Gährung, oder die durch die Hefe bewirkte Zerlegung der Zuckerarten in Alkohol und Kohlensäure, ist seit dem grauen Altertum bekannt. Es ist der Typus einer Gährung. Lavoisier hatte schon dafür die Formel aufgestellt, die zwar zu schematisch ist. Cagniard-Latour und Schwann haben den Erreger entdeckt, den schon Leuwenhoeck vorausgesehen hatte. Pasteur endlich bewies, dass die Zerlegung der Zucker auf einer Lebensäusserung der Hefen beruht und nicht auf einem mystischen katalytischen Vorgang, wie Liebig meinte. Er hat die alkoholische Gährung in ihren kleinsten Einzelheiten studiert und

1) Pasteur, Annales de l'Ecole normale. 1864. — Etudes sur le vinaigre, sa fabrication, ses maladies etc. 1868.

2) Annales de l'Inst. Pasteur. 1890. 1891.

daraus theoretisch und praktisch höchst wichtige Schlussfolgerungen gezogen.

1. Gährungserreger der alkoholischen Gährung.

Hier kommen zunächst die zahlreichen Hefearten in Betracht. Man unterscheidet gewöhnlich die obergährigen und die untergährigen Hefen. Die ersteren funktionieren bei 16—20°; die Gährung verläuft stürmisch, die Hefe wird durch die Kohlensäure an die Oberfläche getrieben und fliesst nach aussen ab. Die untergährigen Hefen entwickeln sich bei 6—8°; die Gährung verläuft langsam, und die Hefe bleibt am Boden sitzen. Durch Pasteur's Arbeiten veranlasst, verwendet die Industrie immer ausschliesslicher die Hefen in Reinkulturen. Die Resultate werden dadurch konstanter und vollkommener.

Auch die Schimmelpilze können auf Kosten von Sacharaten Alkohol produzieren, wenn man sie zu Anaëroben macht: so manche Aspergillus- und Penicilliumarten und zahlreiche Mucorarten. Die Ausbeute ist immer gering.

Amylomyces Rouxii und Eurotium oryzae (sogen. „Orient-Hefen") können Stärke in Alkohol überführen.

Endlich kann der Alkohol als Nebenprodukt bei der Zersetzung verschiedener Substanzen (Zucker und höhere Alkohole) durch Bakterienwirkung entstehen.

2. Vergährbare Substanzen.

Hier sind zunächst die Saccharate zu nennen. Unter den Monosaccharaten vergähren nur diejenigen, die 3, 6 oder 9 Atome Kohlenstoff haben (Fischer). Die Hexosen (mit 6 Atomen C) sind darunter die interessantesten. Die linksdrehenden sind mit Ausnahme der Fructose nicht vergährbar, wohl aber die rechtsdrehenden: Glukose, Mannose, Gelaktose etc. — letztere allerdings nur, wenn sie sich in Gegenwart einer andern leicht vergährbaren Zuckerart, wie z. B. Glukose, befindet oder wenn das Nährmedium sonst sehr reich an Nährstoffen ist. Die racemischen Formen (inaktive Arten, die sich aus einer rechts- und linksdrehenden Zuckerart zusammensetzen) werden oft zerlegt. Der Mikroorganismus greift dann nur die ihm passende Form an und lässt den andern Zucker unberührt. So z. B. wird von der racemischen Glukose nur die rechtsdrehende vergohren und die linksdrehende bleibt zurück.

Nach Fischer[1]) giebt es eine Beziehung zwischen der stereochemischen Struktur der Hexosen und ihrer Gährfähigkeit. Unzweifelhaft spielt also die Natur der Zuckerart dabei eine Rolle, aber man darf auch nicht diejenige des Gährungserregers vernachlässigen. Auch die Hefearten haben Vorliebe für die eine oder andere Zuckerart, und in einem Gemische von Glukose und Lävulose verbrauchen gewisse Hefen zuerst den einen, andere zuerst den anderen Zucker.

Im Gegensatz zu den Monosaccharaten können die Disaccharate (Saccharose, Laktose, Maltose, Trehalose, Melibiose) nicht direkt vergähren. Sie müssen vorher durch diastatische Einflüsse in Monosaccharate verwandelt werden. So spaltet die Bierhefe mit Hülfe des von ihr secernierten „Invertins" zuerst die Saccharose in Glukose und Lävulose, und dann erst greift sie diese Zucker selbst an und verwandelt sie in C_2H_5OH und CO_2. Es kommt aber auch der Fall vor, dass die Invertierung im Körper der Zelle statthat, und nicht in der zuckerhaltigen Flüssigkeit. Die Disaccharate scheinen dann direkt zu vergähren. So zerlegt z. B. Monilia candida die Saccharose. Wir werden später noch darauf zurückkommen.

Die Trisaccharate (Raffinose) und die Polysaccharate (Inulin, Dextrin, Stärke) müssen ebenfalls zuerst in einfachere Bestandteile zerlegt werden, bevor sie zu Alkohol vergohren werden können, was wiederum auf diastatischer Wirkung beruht. Eine Hefe kann diese Körper also nur dann angreifen, wenn sie die zur vorhergehenden hydrolytischen Spaltung nötigen Enzyme secernieren kann.

Glykogen ist nicht vergährbar.

3. Gährungsprodukte.

Wie Pasteur[2]) nachgewiesen hat, entstehen neben C_2H_5OH und CO_2 noch verschiedene andere Spaltungsprodukte, von denen die hauptsächlichsten folgende sind: Glycerin (etwa 3 pCt. bei einer gewöhnlichen experimentellen Gährung); Bernsteinsäure (ungefähr 0,7 pCt. unter denselben Bedingungen); Acetaldehyd, flüchtige Säuren und verschiedene Aether und Ester.

Glycerin tritt besonders reichlich bei den stürmischen Gährungen (bei sehr reichem Nährboden und höherer Tempe-

1) Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. Bd. 23. 24. 27.

2) Annales de ch. et phys. T. LVIII. — Etudes sur la bière. Paris. 1876.

ratur) auf; Bernsteinsäure verrät eher eine Abschwächung der Hefe; sie tritt besonders gegen Ende des Prozesses auf. Die höheren Alkohole entstehen vorzüglich bei den industriellen Gährungen; es sind Endprodukte. Aldehyd verrät zu starke Durchlüftung der Kultur; flüchtige Säuren bilden sich auf Kosten der Hefe selbst, wenn aller Zucker bereits vergohren ist. Die Aether und Ester endlich, welche den vergohrenen Getränken, namentlich auch dem Weine, den charakteristischen Geruch (das „Bouquet“) verleihen, sind eng an die Rasse der zur Gährung verwandten Hefe gebunden.

4. Gährungsbedingungen.

Die verschiedenen Hefearten unterscheiden sich von einander unter gegebenen Bedingungen durch ihr Gährungsvermögen und ihre Aktivität; erstere wird gemessen durch die Zuckermenge, welche die Gewichtseinheit der Hefe vergähren kann; letztere durch dieselbe Menge während der Einheit der Zeit. Beides ist sehr wechselnd. Effront[1]) hat gefunden, dass an Fluorsalze gewöhnte Hefen eine erhöhte Energie zeigen, obwohl ihre Vermehrungsfähigkeit dabei vermindert ist.

Das Temperaturoptimum ist nicht einheitlich, und zwischen den obergährigen und untergährigen Hefen giebt es zahlreiche Uebergangsformen.

Einige Autoren versichern, dass das Licht die Gährung begünstige.

Obwohl die Gährung ohne Luftzutritt erfolgt, so kommt doch ein Zeitpunkt, wo der Zutritt von Sauerstoff unentbehrlich wird. Wie Pasteur[2]) zuerst nachgewiesen hat, werden träge gewordene Hefen durch eine kaum merkliche Durchlüftung sofort wieder regeneriert.

Ein Zuckergehalt von 10—20 pCt. ist am günstigsten. Der zunehmende Alkoholgehalt hebt schliesslich die Gährung auf, doch ist der dazu nötige Concentrationsgrad für die einzelnen Hefen sehr verschieden. Die Vergährung der Saccharate kann durch Antiseptica verhindert werden, so z. B. durch Cyanwasserstoff (0,018 g auf 5 g Hefe) — Borsäure (0,9 bis 1 pCt.) — Mineralsäuren (in noch schwächerem Procentsatze) — Sublimat (0,5 pCt.). Es genügt ein Zusatz von $^1/_{2500}$

1) cf. Moniteur scientifique du Dr. Quesneville. 1890. p. 449. 790. — 1891. p. 254. 1137. — 1892. p. 81. — 1894. p. 561. 743.

2) C. r. d. l'Acad. d. Scs. T. CII. — Etudes sur la bière. Paris. 1876.

Phenol oder $^1/_{25000}$ Sublimat, um jede Gährung aufzuheben. Sättigung mit Chloroform vermag sie dagegen nur zu verlangsamen. Organische Säuren werden im Allgemeinen gut vertragen. Zusatz von 1 pCt. Essigsäure und 2 pCt. Milchsäure sind gewöhnlich ohne Wirkung.

Gewisse Salze endlich, Sublimat z. B. in ganz schwacher Dosis, und Mineralsäuren in mässigen Grenzen begünstigen die Gährung.

5. Diastase der Alkoholgährung.

Die Hefen der Alkoholgährung wirken nur durch Sekretion einer Diastase, der Zymase, welche den Zucker in C_2H_5OH und CO_2 umwandelt. Diese Umwandlung findet intracellulär statt, ganz wie bei gewissen bereits besprochenen Invertierungen.

Milchsäuregährung.

Jedermann weiss, dass die Milch, sich selbst überlassen, sauer wird und gerinnt. Die dabei eintretende Fällung des Caseïns beruht auf der Spaltung der Laktose in Milchsäure. Diese Säure tritt auch „spontan“ infolge einer zymotischen Wirkung in Fruchtsäften auf, im Zuckersaft, im Sauerkraut etc.

Zahlreiche Organismen können Milchsäuregährung hervorrufen.

An erster Stelle muss der Bazillus von Pasteur[1]) und Hüppe[2]) als die gewöhnliche Ursache der Milchgerinnung erwähnt werden. Dann kommen zahlreiche Bakterien in Betracht, die aus dem Wasser, der Luft etc. von Miquel[3]) und andern isoliert worden sind. Gegenüber diesen eigentlichen Milchsäuregährungserregern muss man andere erwähnen, wie den Typhoidbazillus, die Coliarten und Vibrionen, deren Gährungsvermögen gegenüber den Zuckerarten vielfach studiert worden ist, bei denen aber die Milchsäureproduktion offenbar keine in physiologischer Hinsicht dominierende Rolle spielt.

Viele Zuckerarten können angegriffen werden: Der Mannit, Dulcit, Sorbit, die Rhamnose, Glukose, Saccharose, Maltose, Laktose etc. Bei den Disaccharaten ist auch hier vor

1) Annales de chimie et de physique. T. 48. 1857.

2) Mittheilungen aus dem kais. Gesundheitsamte. Bd. II. 1884.

3) Miquel, Les organismes vivants de l'atmosphères. Paris. 1883.

jeder Gährung eine durch diastatische Wirkung hervorgerufene hydrolytische Spaltung notwendig. Dasselbe gilt für das Inulin.

Die Milchsäure ist nicht das einzige Produkt der Gährung. Die Ausbeute beträgt bei den besten Gährungserregern nie mehr als ca. 83 pCt. vom Gewicht des zersetzten Zuckers. Als Nebenprodukte entstehen Kohlensäure, Buttersäure, Aethylalkohol etc. Die Nebenprodukte variieren sehr je nach der Art des Gährungserregers.

Günstige Bedingungen für die gewöhnliche Milchsäuregährung sind: eine Temperatur von 30—35°, neutrale oder mässig alkalische Reaktion, ferner gute Durchlüftung. Wenn sich etwa 0,8 pCt. Säure gebildet hat, so hört in künstlichen Nährböden die Gährung auf; in der Milch geht sie noch eine Zeit lang weiter, weil das Caseïn und die Phosphate einen Teil der Milchsäure binden.

Um eine gute Milchsäuregährung zu erzielen, soll man zu 1 Liter Wasser 100 g Zucker, 10 g alten Käse und kohlensauren Kalk im Ueberschuss zusetzen (letzteren zur Neutralisation der auftretenden Säure). Das Ganze kommt in ein offenes Gefäss bei 30—35°, und man rührt öfters um. Nach 8—10 Tagen ist aller Zucker verbraucht.

Die Milchsäure tritt in 3 Formen auf: als rechtsdrehende, linksdrehende und indifferente (racemische). Letztere erhält man bei der gewöhnlichen Gährung. Gewisse Mikroorganismen aber können auch eine der beiden andern allein liefern. Péré[1]), der diese Frage für den Typhoidbazillus und mehrere Coliarten studiert, hat nachgewiesen, dass die auf Kosten des Zuckers erhaltene Art der Säure abhängig ist von der Art des Zuckers, von der Art des verwandten Mikroorganismus und von der Art der daneben in der Kulturflüssigkeit vorhandenen N-haltigen Substanz. Nach Gosio[2]) und Kuprianow[3]) kann man bei den verschiedenen Vibrionen (Choleravibrionen und anderen) deutlich 3 Gruppen unterscheiden nach der Art der Säure, die sie bilden.

Der Milchsäuregährung steht nahe die Oxalsäuregährung (Sacharomyces Hansenii) und Citronensäuregährung (Citromyces) der zuckerhaltigen Flüssigkeiten.

1) Annales de l'Institut Pasteur. 1893.
2) Archiv für Hygiene. XXII. 1894.
3) Archiv für Hygiene. XIX. 1893.

Buttersäuregährung.

Zahlreiche Mikroorganismen können als wichtigstes und vorherrschendes Produkt ihrer Gährwirkung Buttersäure bilden. Dies ist oft schon bei Luftzutritt möglich (Buttersäurebazillus von Hüppe)[1]; meist aber geht es bei Luftabschluss vor sich (Vibrio von Pasteur, Clostridium von Prazmowski[2]), Amylobacter von van Tieghem[3]), stärkevergährender Bazillus von Perdrix[4]), bacillus orthobutylicus von Grimbert[5]) etc.).

Die Buttersäuregährung schliesst sich oft an die Milchsäuregährung an. Es ist daher verständlich, wenn Pasteur in seiner grundlegenden Arbeit als erstes Beispiel der Buttersäuregährung die Umwandlung des milchsauren Kalkes durch Mikroorganismen anführt.

Die zersetzten Substanzen können sehr verschieden sein: gewisse Cellulosearten, Stärke, Dextrin, Inulin, Saccharose, Laktose, Glukose etc. und Laktate. Die Di- und Polysaccharate erfahren offenbar vor der Gährung eine hydrolytische Spaltung.

Die Zersetzungsprodukte sind verschieden, je nach der vergohrenen Substanz, dem Gährungserreger und dem Alter der Kultur. Ausser Buttersäure handelt es sich um Kohlensäure, Wasserstoff, Essigsäure, Ameisensäure, normalen Butylalkohol und Isobutylalkohol. Es ist unmöglich, ein allgemeines Schema von den Buttersäuregährungen zu geben, da dabei so weit auseinander liegende Stoffe wie einerseits die Cellulose und andererseits verhältnissmässig einfache organische Salze wie die Laktate zerlegt werden, zwischen denen die Zuckerarten in der Mitte liegen.

Um experimentell eine Buttersäuregährung anzustellen, genügt es, zu 2 Liter Wasser 100 g Stärke oder Dextrin, 1 g eines Ammonsalzes und 50 g kohlensauren Kalk zuzufügen. Zur Aussaat kann man ein bischen Erde, alten Käse oder Kuhmist verwenden.

---

1) Mittheilungen aus dem kaiserl. Gesundheitsamte. II. 1884.

2) Untersuchungen über die Entwickelungsgeschichte und Fermentwirkung einiger Bakterienarten. 1880.

3) van Tieghem, Traité de botanique. 2. Aufl. 1891.

4) Annales de l'Institut Pasteur. 1891.

5) Annales de l'Institut Pasteur. 1993.

Ammoniakalische Gährung.

Urin wird bei Luftzutritt durch Umwandlung von Harnstoff in kohlensaures Ammon trübe und alkalisch. Gleichzeitig bildet sich ein Niederschlag von Phosphaten oder organischer Substanz.

Pasteur[1]) hat nachgewiesen, dass die ammoniakalische Gährung durch einen Kettenkokkus hervorgerufen wird, der seitdem sehr genau von van Tieghem[2]) studiert worden ist. Danach haben Miquel[3]) und andere noch verschiedene Gährungserreger aus dem Urin isoliert. Diese Organismen sind zahlreich im Wasser, in der Luft etc. Sie wirken vermittelst einer Diastase: der Urease.

Das gebildete Ammoniumcarbonat geht fast sofort eine neue Umsetzung ein und zerfällt in Sesquicarbonat oder selbst Bicarbonat unter Freiwerden von Ammoniak.

Die Gährungserreger des Urins können noch mehrere Stickstoffverbindungen zersetzen, z. B. Glycocoll und Asparagin. Im Urin der Pflanzenfresser zerlegen sie die Hippursäure in Benzoësäure und Glycocoll.

Der Mikroorganismus von Pasteur und van Tieghem ist ein obligates Anaërobium. Sein Temperaturoptimum liegt zwischen 30—33°. Licht begünstigt anscheinend seine Entwickelung, Säuren verzögern sie. Es verträgt bis zu 15 pCt. kohlensaures Ammoniak.

Essiggährung.

Alkoholische Getränke (besonders Wein) der Luft ausgesetzt, bedecken sich oft mit einem dünnen, fettigen, sammetartigen Häutchen, wobei gleichzeitig der charakteristische Essiggeruch auftritt und die Flüssigkeit immer saurer wird. Kützing hat zuerst gefunden, dass diese Haut (Kahm, Essigmutter) aus Mikroorganismen besteht. Pasteur[4]) vervollständigte diese Arbeit und beschrieb alle Einzelheiten der Essigbildung.

Der Essigsäurebazillus ist ein ganz kleiner Organismus,

---

1) Pasteur et Joubert, Compt. rend. d. l'Acad. d. Sc. 1876.

2) Traité de botanique. 1891.

3) Annales de micrographie. 1889. 1893.

4) Pasteur, Annales de l'Ecole normale. 1864. — Etudes sur le vinaigre, sa fabrication ses maladies etc. 1868.

der gewöhnlich in Ketten von Diplobakterien auftritt, im Grunde aber sehr polymorph ist. Wenn sich seine Existenzbedingungen verändern, nimmt er sehr verschiedene, oft monströse Formen an (Hansen)[1].

Dieser Gelehrte beschreibt noch zwei andere Essiggährungserreger: das Bacterium Pasteurianum und das Bacterium Kutzingianum. Ausser diesen drei kennt man keine anderen, die Essig als wesentliches Produkt liefern können. Bei verschiedenen anderen Gährungen wird zwar auch Essigsäure gebildet, aber nur als meist inkonstantes Nebenprodukt.

Das Optimum der Essigbildung liegt zwischen 20—30°. Dieselbe verlangt eine sehr starke Durchlüftung, sonst wird der Alkohol nur unvollständig oxydiert und in Aldehyd verwandelt — der ausserdem auftritt, wenn nicht mindestens 10 pCt. Alkoholgehalt vorhanden ist. Zweifellos ist der Aldehyd das Zwischenprodukt zwischen Alkohol und Essigsäure, das gewöhnlich wieder verschwindet und dauernd nur dann auftritt, wenn die Gährung erlahmt. Die Essigbildung hört bei 10 bis 13 pCt. Essiggehalt auf.

In den gährenden Flüssigkeiten tritt zuweilen das Mycoderma vini auf, eine Hefenart, die zugleich den Alkohol und die Essigsäure verbrennt. Sie zeigt sich an der Oberfläche als dicke Haut, welche die dünne Membran des Essigsäurebakteriums ersetzt. Uebrigens kann letzteres auch allein, bei langdauernder Wirkung, die Essigsäure in Kohlensäure und Wasser spalten. Um das Eindringen des Mycoderma, sowie anderer störender Organismen zu verhindern, fügt man zweckmässiger Weise vor der Aussaat schon 1—2 pCt. Essigsäure zu.

In der Industrie kennt man hauptsächlich dreierlei verschiedene Verfahren: 1. Verfahren nach Pasteur: Ein Gemisch von 2 Teilen Wein und 1 Teil Essig wird in dünner Schicht (20—25 cm hoch) mit einem Stückchen der Haut infiziert, das man von einer im Gang befindlichen Gährung nimmt. Man durchlüftet reichlich und fügt von Zeit zu Zeit, um die Haut nicht zu zerreissen, von unten her Wein zu, bis die Gährung sich verlangsamt. Dann bricht man ab. 2. Verfahren von Orléans: Diese Methode verwendet

---

1) E. C. Hansen, Botan. Untersuchung. ü. Essigsäurebakterien. Berichte der deutschen botan. Gesellsch. 1893.—Meddelelser fra Carlsberg Laboratoriet. Bd. I. 1882. Bd. III.

hohe Schichten von Flüssigkeit, ist daher langsamer und unsicherer. Es kommen dabei oft „Essigkrankheiten" vor. Trotzdem erhält sich das Verfahren, weil es nicht so schwierig ist wie das erstere. 3. Deutsches Verfahren (Verf. nach Schützenbach): Man lässt die alkoholische Flüssigkeit über buchene Hobelspähne laufen, auf deren Oberfläche sich das Essigbakterium entwickelt. Diese Spähne befinden sich in Fässern, durch die ein Luftstrom streicht. Die Methode arbeitet am schnellsten, nur findet dabei ein enormer Verlust von Alkohol statt (bis zu 25 pCt.).

Duclaux hat nachgewiesen, dass die „spontane" Infektion der Flüssigkeiten, welche der Essiggährung unterliegen, oft durch eine Fliege (die Essigfliege, Drosophila cellaris) erfolgt, welche das Essigbakterium einschleppt.

Der Erreger der Essiggährung vermag Propylalkohol in Propionsäure zu verwandeln, sowie Glukose in Glukonsäure. Er kann auch Mannit oxydieren, wobei als Hauptprodukt Lävulose entsteht. Letztere Reaktion erinnert an die Oxydation des Sorbit zu Sorbose unter dem Einfluss des Bertrand'schen Bacteriums, das häufig von der Drosophila auf Vogelbeerensaft übertragen wird.

Nitrification.

An verschiedenen Stellen der Erde finden sich gewaltige Salpeterlager: Ausschwitzungen von Kalisalpeter in Aegypten und Ost-Indien, Natronsalpeterbänke in Chili und Peru, Salpetererde (salpetersaurer Kalk) in Südamerika, Phänomene, womit sich die bekannten Salpeterausschwitzungen an feuchten Mauern und in Kellern in gewissem Sinne vergleichen lassen.

Dieser mächtigen Nitrification muss man die unsichtbare Umwandlung der Ammonsalze gegenüberstellen, welche beständig in der Erde stattfindet. Dieselbe spielt eine wichtige Rolle im Haushalte der Natur, denn sie liefert den höheren Pflanzen das notwendige N-haltige Nährmaterial.

Schlösing und Müntz[1]), sowie Warrington[2]) haben zuerst nachgewiesen, dass die Nitrification durch Bakterienwirkung zustande kommt. Wenn man die Erde auf 70° er-

---

1) Comptes rend. d. l'Ac. d. Sc. 1884. 1885. 1886. 1889.

2) Warrington, Report of Experiments made in the Rothamsted laboratory. 1888.

hitzt oder Antiseptica zusetzt, so hört die Nitrification auf. Die genauere Kenntnis der Erreger und des Mechanismus der Nitrification verdanken wir den klassischen Arbeiten Winogradsky's[1]). Ammoniaksalze werden zuerst in Nitrite verwandelt durch Nitrosobakterien und diese dann durch die Nitrobakterien in Nitrate.

Wir kennen 2 Arten von Nitrosobakterien: die Nitrosomonas der alten Welt und den Nitrosococcus der neuen Welt, in Amerika und Australien. Dagegen kennen wir nur 1 Nitrobakterium. Auf die ingeniöse Art des russischen Forschers, diese Bakterien zu isolieren, können wir hier nicht eingehen. Erwähnt seien nur die Bedingungen der Nitrification im Erdboden. Dazu gehört: 1. Eine gute Durchlüftung — wenn allerdings zu viel Sauerstoff da ist, hört die Nitrification auf, und die Antagonisten setzen mit der Denitrification ein. 2. Ein gewisser Grad von Feuchtigkeit — wenn der Boden zu trocken ist, bilden sich keine Nitrate mehr; ist er zu nass, so kommen wiederum die Denitrificationsbakterien zur Geltung. 3. Eine passende Temperatur — die Grenzen für die Oxydation der Ammonsalze liegen bei 55° und 51°; experimentell sind 37° als Optimum bestimmt worden; praktisch ist es der Sommer. 4. Eine schwache Alkalescenz — die an sich sauren Bodenarten (Heideboden, manche Walderde) sowie der durch Kalkdüngung zu alkalisch gewordene Boden sind gleich ungünstig. 5. Dunkelheit — Licht verlangsamt die Nitrification.

Das sind dieselben Bedingungen, welche man früher bei der Einrichtung der künstlichen Salpetergruben einzuhalten suchte. Man hatte schon früher empirisch gefunden, dass gute Resultate durch die Mischung von lockerer Erde, die Kali und Kalk enthält, mit Mist als NH_3-Quelle zu erreichen waren; man errichtete damit schmale Mauern, die häufig, aber nicht zu reichlich, mit Urin (NH_3) begossen wurden. Salpeter schwitzte dann auf der dem Wind am meisten ausgesetzten Seite aus, also da, wo der Sauerstoff am reichlichsten erneuert wurde.

Die Salpeterlager sind auf eine intensive Nitrification zurückzuführen, die durch Ueberreichtum von Ammonsalzen gesteigert war. Letztere rühren von menschlichen (Indien, Aegypten) oder tierischen (Guano in Südamerika) Entleerungen

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. 1890. 1891.

her. Müntz und Marcano glauben, dass die Natronsalpeterlager durch eine Umsetzung entstanden seien von salpetersaurem Kalke bakteriellen Ursprungs mit Chlornatrium, das von einer Ueberschwemmung mit Meerwasser herrührte.

Denitrification.

Bakterien, welche Nitrate reduzieren können, sind nicht selten. Besonders aktiv sind 2 sehr sauerstoffgierige Arten, die von Gayon und Dupetit[1]) beschrieben sind. Wenn der Sauerstoff ihnen fehlt, so entnehmen sie ihn den Nitraten. In armen Nährböden wird dann Stickoxyd und Stickdioxyd ausgestossen, in reichen Medien dagegen gasförmiger N. Desselben Ursprungs sind die Dämpfe, welche bei der Gährung der Zuckerrübe ausgestossen werden. Giltay und Aberson[2]) haben einen Mikroorganismus isoliert, welcher die Nitrate vollständig zu N reduziert. Und Schirokikh[3]) hat ein obligates Aërobium entdeckt, das kräftig denitrificiert.

Schleimige Gährungen.

Sie sind noch wenig studiert. Sie treten in zuckerhaltigen Flüssigkeiten auf. Man findet sie:

Im Wein (Pasteur), besonders in denjenigen Sorten, die wenig Tannin enthalten. Der Erreger, Micrococcus viscosus, der neutrale Reaktion verlangt, erzeugt einerseits eine schleimige, dem Dextrin nahestehende Substanz, anderseits Mannit und CO_2.

Im Bier: Mehrere Bazillenarten können diese Gährung im Bier und der Bierwürze hervorrufen. Am günstigsten sind dafür neutrale, an stickstoffhaltiger Substanz reiche Flüssigkeiten. Die viscöse Substanz enthält Stickstoff.

Im Zuckerrübensaft: Leuconostoc mesenterioides und Bacterium pediculatum (seltener) veranlassen den „Gummischleim der Zuckerfabriken", wobei Zucker in Dextrin verwandelt wird. Leuconostoc greift nur Glukose und, nach Invertierung, Saccharose an. Die Gährung verläuft am schnellsten bei Luftabschluss und zwischen 30—35° in

1) Gayon et Dupetit, La reduction des nitrates. 1886.

2) Archiv. néerland. des sciences exact. etc. Harlem. XXV. p. 341—361.

3) Centralbl. f. Bakt. II. Abt. Bd. II. p. 204.

Europa, bei 37° in Indien. Gewisse Salze begünstigen sie ($NaCl$, $CaCl_2$, $NaNO_3$).

Wir werden später noch eine muköse Gährung kennen lernen, die sowohl am Lebenden wie im Reagensglase infolge der Thätigkeit der Leguminose-Bakterien auftritt.

Als Ursache der Entstehung des Schleimes muss man entweder die Bildung einer Riesenkapsel ansehen, worin die Bakterien schwimmen (Leuconostoc, Bacterium vermiforme des verdorbenen Bieres) oder aber eine schleimige Metamorphose der Nährflüssigkeit selbst, die von Fall zu Fall sehr variiert.

Fäulnis.

Abgestorbene Substanz fällt der Mikroorganismenwirkung anheim, wodurch sie in elementarer Form dem Boden, dem Wasser, der Luft zurückgegeben wird. So erscheinen namentlich O, H, C und N, woraus sich die komplizierten organischen Verbindungen zusammensetzen, in der Form von Wasser, Kohlensäure und Ammoniak wieder. Schematisch betrachtet, handelt es sich bei der abgestorbenen Materie, abgesehen von den Mineralbestandteilen, die wir zunächst ausseracht lassen wollen, um Kohlehydrate, Fette und Proteinsubstanzen, deren Zerlegung wir nun im einzelnen betrachten wollen.

Die löslichen Kohlehydrate werden leicht von den Mikroorganismen zerlegt. Wir kennen sie bereits in der Form der Alkohol-, Essigsäure-, Milchsäure-, Buttersäuregährung. Die hierdurch entstehenden Produkte bleiben nicht lange in diesem Zustande, sondern werden ihrerseits völlig verbrannt, meist durch Schimmelpilze, mitunter aber auch, bei Mangel an sonstigem Nährmaterial, von dem sie produzierenden Bakterium selbst: so verbraucht das Bact. aceti schliesslich auch den Essig, und die Bierhefe zerlegt das Glycerin.

Komplizierter ist schon die Zerlegung der unlöslichen Kohlehydrate, der eine hydrolytische Spaltung vorausgehen muss. Die Umwandlung der eigentlichen Cellulose ist in ihren Einzelheiten noch sehr wenig bekannt. Sie zerfällt dabei entweder in immer einfachere Körper, oder wird in Humussubstanzen umgewandelt. Bei ihren Untersuchungen der Mikroorganismen des Dunges fanden Gayon und Dupetit[1]),

---

1) Gayon et Dupetit, La reduction des nitrates. 1886.

dass dieser letztere Prozess der Wirkungsweise gewisser Anaërobien entspricht, welche die Cellulosehüllen unvollständig verbrennen unter Ausscheidung von CH_4, CO_2 und H. Hierher gehören auch die Umwandlungen pflanzlicher Ueberreste im Torfmoor und die ungeheuren Pflanzenlager aus früheren Erdperioden, welche die Kohlenflötze darstellen. Davon zu trennen ist aber die Auflösung der Pectinsubstanzen (z. B. bei der Röstung des Flachses), was durch besondere Bakterien verursacht wird; das bekannteste derselben ist das von Fribes beschriebene.

Gayon hat eine Sumpfgasgährung beschrieben; nach van Tieghem[1]) vermag der Amylobacter Cellulose zu zerlegen und spielt daher eine Hauptrolle bei der natürlichen Zerlegung der Pflanzen, der Verdauung der Wiederkäuer, der industriellen Stärkegewinnung mittelst Gährung; Omeliansky[2]) hat ein Anaërobium studiert, welches in Reinkultur Filtrierpapier angreift; endlich hat Bernard Renault[3]) in den fossilen vegetabilischen Ueberresten zahlreiche deutlich erkennbare Bakterien entdeckt, welche als die Hauptursache von deren Verkohlung anzusehen sind.

Fette werden nicht leicht zersetzt. Sie müssen zuerst in Glycerin und Fettsäuren gespalten werden. Glycerin wird von zahlreichen Bakterien leicht vergohren; die Fettsäuren scheinen gewöhnlich von Schimmelpilzen verbrannt zu werden.

Der Abbau der N-haltigen Substanzen, was man gewöhnlich als Fäulnis im eigentlichen Sinne ansieht, ist so verwickelt, dass man bis jetzt kaum die einzelnen Stufen deutlich unterscheiden kann. Die Albuminoide, werden soweit bis jetzt bekannt ist, bald in Lösung übergeführt, bald unregelmässig zerlegt. Gewöhnlich wird angegeben, dass der Stickstoff der Albuminoide zuerst in Amide, dann in Ammoniak übergeführt werde, was bis auf Weiteres zur vorläufigen Orientierung dienen mag.

Bei der gewöhnlichen Fäulnis tierischer Substanzen treten zahlreiche Gase auf, teils geruchlose (CH_4, H, CO_2), teils stinkende (H_2S, Mercaptane); PH_3 tritt bei der Fäulnis der Fische auf.

Bei der Zersetzung der toten Substanz sind teils Aëro-

---

1) van Tieghem, Traité de botanique. 1891.

2) Comptes rend. d. l'Acad. d. Sc. 1895.

3) cf. Revue générale des sciences. 1896.

bien, teils Anaërobien thätig, die von jenen „geschützt" werden. Jede der beiden Gruppe umfasst verschiedene Arten, die der Reihe nach in Thätigkeit treten. Diejenigen, welche reiche Nährböden verlangen, erscheinen zuerst, machen dann den genügsameren Platz u. s. w., bis die Zerlegung bei den einfachsten Bestandteilen angelangt ist (H_2O, CO_2, NH_3).

Aber auch dann sind wir noch nicht ganz am Ende. Denn der Ammoniakstickstoff wird durch die Nitrobakterien in Nitrate verwandelt, welche ihrerseits durch die denitrifizierenden Mikroorganismen reduziert werden können. So ist das Auftreten von gasförmigem Stickstoff die letzte Stufe der langen Reihe von zymotischen Zerlegungen, wovon wir soeben eine kurze Skizze versucht haben.

D. Diastasen und Enzyme.

Die Diastasen, deren active Erzeuger die Mikroorganismen sind, können entweder im Innern der Zellen bleiben, oder in die umgebende Flüssigkeit diffundieren. Ihre Aufgabe besteht entweder darin, gewisse Substanzen in assimilierbare Form überzuführen, oder die vergährbaren Bestandteile so zu spalten, dass die Wärme frei wird, deren der Mikroorganismus bedarf. So dienen sie, was ihre Bedeutung genügend klar macht, gleichzeitig dazu, die Substanz und die Energie nutzbar zu machen.

Da man die Enzyme bis jetzt noch nicht im Reinzustand hat darstellen können, so ist ihre Konstitution noch ganz unbekannt. Man muss sich also darauf beschränken, ihre Eigenschaften und Wirkungen zu beschreiben. Ihre hervorstechendste Eigenschaft ist das Vermögen, beträchtliche Mengen Substanz zu verändern bei unwägbar kleinem eignen Gewichte. Bei dieser Thätigkeit werden sie selbst nicht verbraucht, aber ihre Wirkung nimmt nach und nach ab, jemehr Produkte sich anhäufen. Sie leisten positive Arbeit und erzeugen daher auch Wärme.

Sie sind löslich in Wasser und in Glycerin. Sie haften ausserdem an gewissen Niederschlägen und Gerinnseln in den sie enthaltenden Flüssigkeiten. Viele werden mehr oder wenig vollständig vom Filter zurückgehalten. Da sie im allgemeinen sehr schlecht dialysieren, so kann man sie dadurch von den Krystalloiden trennen. Eine relativ unbedeutende Temperaturerhöhung zerstört sie, auch ist das Licht für sie

schädlich. Beides ist aber noch bedeutend gefährlicher für sie, wenn gleichzeitig Luftzutritt stattfindet. Getrocknet dagegen sind sie bedeutend widerstandsfähiger.

Die meisten diastatischen Vorgänge können unter dem Einflusse der gewöhnlichen chemischen Agentien eintreten; nur verlaufen die Reaktionen viel schneller und sind an die physiologischen Aciditäts- oder Alkalescenzgrade gebunden. Ausserdem gelten für sie andere Gesetze als für die gewöhnlichen chemischen Vorgänge. So ist bei der Invertierung des Rohrzuckers durch Säuren die Quantität der entstehenden Hexosen proportional der Menge des vorhandenen Zuckers, während sie bei Invertierung durch das Invertin (die „Sücrase“) dem Concentrationsgrade des letzteren entspricht.

Die Untersuchungen von Bertrand[1]) beweisen, dass es bei der Enzymwirkung sehr auf die gleichzeitig anwesenden Mineralsalze ankommt. Danach hängt die Wirkung der Laccase (einer oxydierenden Diastase) von der Menge des vorhandenen Mangans ab. Alles verläuft so, wie wenn die Laccase eine schwache Säure eines Mangansalzes wäre.

Die jüngsten Arbeiten von Hill[2]) über Maltase beweisen die Umkehrbarkeit der diastatischen Vorgänge. Es giebt also vielleicht neben den gewöhnlichen, analytisch wirkenden Diastasen eine Reihe von synthetisch wirksamen, die bei der Assimilation der organischen Substanz eine Rolle spielen würden.

Derselbe Mikroorganismus kann mehrere Diastasen secernieren; Aspergillus niger z. B. liefert Invertin, Maltase, Trehalase, Amylase, Emulsin, Inulase, Trypsin, Lipase etc. Umgekehrt können verschiedene Bakterien dieselbe Diastase secernieren; hier genügt als Beispiel der Hinweis auf die ausserordentlich grosse Anzahl von Organismen, welche die Gelatine verflüssigen können.

Bezüglich der genaueren Einzelheiten verweisen wir auf das klassische Buch von Duclaux[3]). Wir können hier nur einen kurzen Auszug geben.

---

1) Comptes rend. de l'Ac. d. Sc. 1894.

2) A. C. Hill, Journal of the Chem. Soc. 1898.

3) Duclaux, Microbiologie. Bd. I. II. III.

1. Sekretion der Diastasen.

Die Diastasen bilden sich in der Bakterienzelle; die Wirkung dagegen erfolgt entweder innerhalb oder ausserhalb derselben. Die Diffusion nach aussen lässt sich leicht feststellen. Man kann z. B. die Enzyme des Aspergillus niger folgendermaassen studieren: Man lässt den Pilz in der Raulin'schen Flüssigkeit sich entwickeln; dann wäscht man die verfilzte Mycelhaut 2—3 Mal in destilliertem Wasser, indem man sie darin schwimmen lässt, um sie darauf für einige Stunden mit einer neuen Quantität destilliertem Wasser auszulaugen. Hierin findet man dann die Diastasen. Fernbach[1]) hat die Quantität von Invertin zu bestimmen versucht, die gleichzeitig im Aspergillus selbst und in der Kulturflüssigkeit vorhanden ist. Er fand, dass die junge Pflanze mehr Invertin enthält als der Nährboden, während es bei der alten Pflanze umgekehrt ist. Die Entartung des Mycels begünstigt also den Uebertritt der Diastase. Daraus folgt, dass zu Beginn des Wachstums die Invertierung des Rohrzuckers hauptsächlich innerhalb der Zelle, am Ende dagegen ausserhalb derselben stattfindet.

Monilia candida und gewisse Hefen invertieren den Zucker nur innerhalb ihres Protoplasmas. Man kann bei ihnen die Gegenwart von Invertin nur dadurch nachweisen, dass man die Pilze mechanisch zerreibt oder maceriert.

Alles dies beweist, dass die Diastase in der Zelle bleiben oder sich nach aussen verbreiten kann. Das muss von der Beschaffenheit der Membran und des Protoplasmas abhängen. Die Membran der verschiedenen Organismen ist eben nicht gleich durchlässig für ein und dieselbe Substanz; auch verhält sich die neu gebildete (die junge) Membran anders als die alte. Andererseits hält das Protoplasma der verschiedenen Mikroorganismen die Diastasen nicht mit der gleichen Kraft fest, und das junge Protoplasma unterscheidet sich vom alten. Was aber dabei das Wichtigere ist, die Hülle oder das Protoplasma, wissen wir nicht. Erstere folgt den Gesetzen der elektiven Osmose, letzteres dagegen Regeln, die uns noch eben so dunkel sind wie diejenigen, welche die Färbung des Protoplasmas beherrschen, wobei es sich ja auch um eine molekulare Adhäsion handelt.

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. 1889. 1890.

Zur Extraktion der intracellulären Diastasen genügt die Maceration in Wasser oder Glycerin oder die Zerquetschung mittelst Sand häufig nicht. Man muss dann die in der Industrie üblichen mächtigen Extraktionsmittel anwenden. So hat es Buchner[1]) bei seinen Untersuchungen über Zymase gemacht. Um die diffundierbaren Diastasen zn concentrieren, reisst man sie mit verschiedenen Präcipitationsmitteln nieder (Coagulation der Flüssigkeit durch Alkohol, Bildung von phosphorsaurem Kalk in derselben etc.). Keins der zahlreichen derartigen Verfahren erlaubt übrigens die Enzyme im Reinzustande darzustellen.

Die Absonderung der Diastasen ist eng gebunden an die Zusammensetzung der Kulturflüssigkeit. Doch können sich dieselben sehr wohl auch in Nährlösungen bilden, die selbst keine Körper enthalten, welche der Enzymwirkung unterliegen. Wir entlehnen dem Werke Duclaux's zwei Beispiele: Aspergillus glaucus bildet in Gegenwart von milchsaurem Kalk und einigen Mineralsalzen Amylase, Penicillium glaucum dagegen liefert unter denselben Bedingungen Invertin. — Bei Luftabschluss produzieren die fakultativen Anaërobien gewisse Enzyme in geringerer Quantität.

Werden nun die Diastasen als solche auf einmal fertig gebildet, oder in der Form von Prodiastasen? Wir kennen keine Thatsache, welche die zweite Hypothese rechtfertigte (Duclaux).

2. Bedingungen, welche auf die Diastasen einwirken.

Temperatur. Für jede Diastase giebt es ein Maximum, Minimum und Optimum der Temperatur. Die Hitze zerstört die Enzyme bei sehr verschiedenen Temperaturgraden; dieselben können höher liegen als das Optimum (Amylase), damit zusammenfallen (Invertin) oder selbst darunter bleiben. Ein Beispiel des letzteren Falles ist die Urease, welche in Gegenwart von Harnstoff am energischsten wirkt bei 50°, in Abwesenheit desselben aber schon bei 35° abgeschwächt wird.

Stärkere Concentration der Diastase, Gegenwart von Salzen und verschiedenen anderen Körpern vermehrt ihre Widerstandsfähigkeit gegenüber der Hitze.

---

1) Buchner, Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. 1897. — Buchner und Rapp, Ber. der Deutschen Chem. Gesellsch. 1898.

[illegible]

[illegible] Man kann z. B. [illegible] Aspergillus [illegible] Man [illegible] wächst man [illegible] Wasser [illegible] Wasser [illegible] Ferm- [illegible] ver- [illegible] Aspergillus [illegible] der [illegible] dass [illegible] junge Pflanze [illegible] während es [illegible] des [illegible] Daraus [illegible] dass [illegible] des [illegible] Zelle am Ende da- [illegible]

[illegible] gewisse Hefen invertieren den Zucker [illegible] Protoplasmas. Man kann bei ihnen die [illegible] dass man [illegible]

[illegible] dass die Diastase in der Zelle bleiben [illegible] kann. Dies muss von der [illegible] der Membran und des Protoplasmas abhängen. Die Membran der verschiedenen Organismen ist eben nicht [illegible] für ein und dieselbe Substanz; auch ver- [illegible] die junge Membran anders als die alte. Andererseits hält das Protoplasma der verschiedenen Mikroorganismen die Diastasen nicht mit der gleichen Kraft fest, und das junge Protoplasma unterscheidet sich vom alten. Was [illegible] das Wichtigere ist, die Hülle oder das Protoplasma, wissen wir nicht. Erstere folgt den Gesetzen der [illegible] Osmose, letzteres dagegen Regeln, die [illegible] welche die [illegible] des Protoplasmas beherrschen, wobei es sich ja [illegible] Albumin handelt.

---

[1] [illegible] Pasteur. 1889. 1890.

zierende, 4. zersetzend wirkende (entgegengesetzt wirkende kennt man nicht).

a) Coagulierende und verflüssigende Enzyme. — Labferment und Casease. Lab coaguliert die Milch, Casease löst das Casein wieder auf. Nach Arthus[1]) spaltet Lab die caseinogene Substanz in Lactoserumproteid und Caseum. Da letzteres eine Kalkverbindung ist, so ist es begreiflich, warum Kalksalze für die Reaktion nötig sind. Nach Duclaux ist in der Milch Casein sowohl in Lösung wie in Suspension vorhanden. Nur letzterer Anteil wird von dem Labferment präcipitiert. Gewisse Salze können für sich allein das suspendierte Lab agglutinieren, wie die löslichen Calciumsalze; andere dagegen können es in Lösung überführen wie die alkalischen Salze. So wird verständlich, dass erstere die Labwirkung unterstützen, letztere sie aufheben. Ferner wird dadurch verständlich, dass die kalkentziehenden Salze (Oxalate und alkalische Fluorsalze) jede Coagulation unmöglich machen, zumal sie gleichzeitig das Casein auflösen können.

Eine grosse Anzahl von Mikroorganismen, welche Lactose zerlegen, können durch die dadurch entstehende Säure die Milch zur Gerinnung bringen (z. B. der Colibazillus). Solche darf man also nicht verwechseln mit denjenigen, die durch Labbildung das Casein in neutraler oder alkalischer Lösung präcipitieren. Manchmal freilich addieren sich beide Wirkungen.

Viele Organismen lösen das gebildete Coagulum nachher wieder auf, produzieren also zugleich Lab und Casease (tyrothrix tenuis, bacillus subtilis, bac. pyocyaneus etc.). Beide Fermente können im Filtrate der Kulturen nachgewiesen werden.

Das Temperaturoptimum liegt für Lab bei 40°.

Trypsin. Zahlreiche Mikroorganismen verflüssigen die Gelatine; mehrere daneben auch das coagulierte Serum, und von letzteren endlich können einige gleichzeitig auch noch Casease bilden. Es fragt sich nun, ob diese Casease identisch ist mit den Trypsinfermenten, welche Gelatine und Serum zu lösen vermögen, ferner ob die beiden Trypsin-

1) Archives de physiologie. 1890. 1892. — Compt. r. de la soc. de biologie. 1893. 1894.

Wenn man sie vorher trocknet, so vertragen sie Temperaturen über 100°.

Licht. Im allgemeinen sind die Diastasen dem Licht gegenüber sehr empfindlich. Das Invertin des Aspergillus niger, das wir als Beispiel wählen, wird durch 3stündige Belichtung mittelst direkten Sonnenlichts völlig zerstört. Es wird leichter zerstört, wenn man es in belichtetem Wasser auflöst, als wenn dies im Dunkeln geschieht, und die in einem belichteten Gefässe aufbewahrte Lösung wird rascher abgeschwächt als eine im Dunkeln gehaltene.

Sauerstoff. Hitze und Licht sind nur in Gegenwart von Sauerstoff schädlich. Alle Diastasen sind leicht oxydierbar, einige sogar in so hohem Grade (Urease, Labferment), dass sie schon einfach durch Verdünnung verändert werden, wobei das destillierte Wasser nur vermöge der Spur von Luft wirkt, die es enthält (Duclaux).

Säuren, Alkali. Die Enzyme sind teils in saurem (Invertin), teils in alkalischem Medium wirksam (Trypsin). Es lässt sich immer hinsichtlich der Reaktion ein Optimum bestimmen. Die acidophilen Diastasen werden natürlich durch Alkali zuerst gehemmt und dann zerstört — sowie vice versa. Merkwürdiger Weise verträgt Invertin Hitze leichter in saurem Nährboden, Licht besser in alkalischem.

Wichtig ist die Rolle der Salze. Für jede Enzymwirkung kann man begünstigende und hemmende Salze ermitteln. Dieselben Salzarten können auf zwei bestimmte Diastasen genau die entgegengesetzte Wirkung ausüben. So begünstigen die Kalksalze die Labwirkung, hindern diejenige der Amylase.

Wir wollen hier noch einmal daran erinnern, dass die Enzyme für sie selbst schädliche Substanzen erzeugen, deren Einfluss früher oder später sich geltend macht.

Antiseptica. Es lässt sich keine Beziehung zwischen den antiseptischen Eigenschaften eines chemischen Körpers und seiner antidiastatischen Wirkung nachweisen.

3. Charaktere der wichtigsten von Bakterien erzeugten Diastasen.

Wir teilen nach Duclaux die Diastasen in 4 Gruppen ein: 1. coagulierende und verflüssigende, 2. hydrolysierende und entgegengesetzt wirkende, 3. oxydierende und redu-

zierende, 4. zersetzend wirkende (entgegengesetzt wirkende kennt man nicht).

a) Coagulierende und verflüssigende Enzyme. — Labferment und Casease. Lab coaguliert die Milch, Casease löst das Casein wieder auf. Nach Arthus[1]) spaltet Lab die caseinogene Substanz in Lactoserumproteid und Caseum. Da letzteres eine Kalkverbindung ist, so ist es begreiflich, warum Kalksalze für die Reaktion nötig sind. Nach Duclaux ist in der Milch Casein sowohl in Lösung wie in Suspension vorhanden. Nur letzterer Anteil wird von dem Labferment präcipitiert. Gewisse Salze können für sich allein das suspendierte Lab agglutinieren, wie die löslichen Calciumsalze; andere dagegen können es in Lösung überführen wie die alkalischen Salze. So wird verständlich, dass erstere die Labwirkung unterstützen, letztere sie aufheben. Ferner wird dadurch verständlich, dass die kalkentziehenden Salze (Oxalate und alkalische Fluorsalze) jede Coagulation unmöglich machen, zumal sie gleichzeitig das Casein auflösen können.

Eine grosse Anzahl von Mikroorganismen, welche Lactose zerlegen, können durch die dadurch entstehende Säure die Milch zur Gerinnung bringen (z. B. der Colibazillus). Solche darf man also nicht verwechseln mit denjenigen, die durch Labbildung das Casein in neutraler oder alkalischer Lösung präcipitieren. Manchmal freilich addieren sich beide Wirkungen.

Viele Organismen lösen das gebildete Coagulum nachher wieder auf, produzieren also zugleich Lab und Casease (tyrothrix tenuis, bacillus subtilis, bac. pyocyaneus etc.). Beide Fermente können im Filtrate der Kulturen nachgewiesen werden.

Das Temperaturoptimum liegt für Lab bei 40°.

Trypsin. Zahlreiche Mikroorganismen verflüssigen die Gelatine; mehrere daneben auch das coagulierte Serum, und von letzteren endlich können einige gleichzeitig auch noch Casease bilden. Es fragt sich nun, ob diese Casease identisch ist mit den Trypsinfermenten, welche Gelatine und Serum zu lösen vermögen, ferner ob die beiden Trypsin-

1) Archives de physiologie. 1890. 1892. — Compt. r. de la soc. de biologie. 1893. 1894.

fermente unter sich identisch sind. Darüber ist aber bis jetzt nichts Sicheres bekannt.

Es giebt nicht viele Bakterien, welche das Fibrin auflösen können. Bienstock erwähnt den von ihm entdeckten Bac. putrificus, den Sephthaemiebazillus und das Bact. Chauvoei. Diese Organismen sind Anaërobien. Sie können indessen das Fibrin auch bei Luftzutritt verdauen, wenn sie von gewissen Aërobien „geschützt“ werden.

Fermi[1]) hat besonders das Enzym studiert, welches die Gelatine verflüssigt. Danach zieht dasselbe die neutralen und leicht basischen Nährböden vor, verträgt ziemlich starke Alkalescenzgrade und wird durch die Gegenwart von Säuren gelähmt, selbst durch verdünnte. Dies müssen wir wohl als die typischen Eigenschaften des Trypsins ansehen.

Die Diastase, welche die Gelatine verflüssigt, entsteht gewöhnlich nur in Kulturflüssigkeiten, die Albuminoide enthalten. Gewisse Bakterien indessen, wie der bac. subtilis, können sie auch in rein mineralischen Nährböden bilden. Die Zucker hemmen die Trypsinbildung oder heben sie gänzlich auf (Auerbach), ohne weiter die Entwickelung der betreffenden Bakterien zu stören. Aehnlich verhalten sich Chinin, Strychnin und Antipyrin (Fermi). Phenol und Sublimat stören die Trypsinwirkung nicht wesentlich. Hitze zerstört Trypsin bei je nach der Art des Falles verschieden hohen Temperaturen. Die Wirkung mancher Gaze (CO_2, H_2S) ist ebenfalls bei den verschiedenen Mikroorganismen nicht gleichmässig.

Bei Luftabschluss verflüssigen die Aërobien schlecht die Gelatine; nach einer gewissen Anzahl von Passagen verlieren sie überhaupt ihre diastatische Kraft (Sanfelice)[2]). So kann dieselbe allmählich auch bei den parasitischen Arten verschwinden, die als Saprophyten in den Laboratorien gezüchtet werden. Ein gutes Beispiel hierfür sind die Choleravibrionen, welche Koch einst aus Indien mitgebracht hatte, und die nach mehreren Jahren, wenigstens im Institut Pasteur, ihre Fähigkeit die Gelatine zu verflüssigen — ebenso wie ihre Beweglichkeit — vollständig verloren haben.

---

1) Fermi, Giorn. de R. accadem. di mediz. di Torino. 1890. No. 1. 2. — Zeitschr. f. Hyg. Bd. XVIII. 1894. — Centralblatt f. Bakt. Bd. VII. 1890. — XV. 1894.

2) Sanfelice, Zeitschr. f. Hygiene u. Inf. Bd. XIV.

Neben den diffundierbaren Trypsinen muss man noch die intracellulären erwähnen, welche durch Auspressung aus Hefen (Buchner)[1], aus Typhoid- und Tuberkelbazillen (Hahn)[2]) isoliert wurden.

Cytasen. Die vegetabilischen Zellwände werden von einer Anzahl Diastasen angegriffen, die man noch wenig kennt, den Cytasen. Sicher ist, dass die die Cellulose angreifenden Gährungserreger dieselben produzieren können.

b) Hydrolysierende und entgegengesetzt wirkende Diastasen. — Die von Musculus entdeckte Urease wurde besonders von Miquel[3]) studiert. Secerniert wird sie von den Mikroorganismen, welche die ammoniakalische Gährung hervorrufen. Es ist ein sehr empfindliches Enzym, welches gegenüber der Hitze, einem Alkaliüberschuss, der Oxydation, den Antisepticis etc. wenig widerstandsfähig ist. Es bleibt nur zum Teil auf dem Filter zurück. Die Säuren schwächen es zunächst ab und zerstören es schliesslich. Zucker, und in geringerem Grade auch Glycerin, machen es etwas widerstandsfähiger (wohl indem sie es gegen Wärme schützen).

Amylase und Dextrinase. Wir sahen schon, dass die Di- und Polysaccharate der alkoholischen, Milchsäure-, Buttersäure-Gährung nur nach vorhergehender hydrolytischer Spaltung unterliegen. Diese Hydrolyse wird hauptsächlich von folgenden Diastasen bewirkt: Amylase und Dextrinase, Inulase, Sücrase, Maltase, Trehalase, Lactase, Melibiase etc. Kein Mikroorganismus, der nicht intra- oder extracellulär eins dieser Enzyme zu bilden vermag, kann bei den entsprechenden Zuckerarten alkoholische, Milchsäure- etc. Gährung herbeiführen.

Die Amylase verwandelt die Stärke in Dextrin, die Dextrinase das Dextrin in Maltase; erstere verflüssigt, letztere spaltet. Beide Prozesse sind gewöhnlich eng mit einander verbunden, konnten aber von Duclaux experimentell getrennt werden, der sie auch zuerst von einander unterschieden hat.

Die Mehrzahl der Mikroorganismen, die Amylase und Dextrinase bilden können, liefern auch gleichzeitig Maltase, die jedes Molekül Maltose in zwei Moleküle Glukose spaltet

---

1) Münchener Medizin. Wochenschr. 1897. No. 12. u. 48.

2) Münchener Medizin. Wochenschr. 1897. No. 48.

3) Annales de Micrographie. T. IX. 1897.

(aspergillus niger, penicillium glaucum, Milzbrandbazillen, bac. subtilis, verschiedene Vibrionen etc.).

Die „Orienthefen" endlich, und namentlich auch Amylomyces Rouxii können die Stärke bis zum Alkohol zerlegen.

Amylase und Dextrinase verlangen sauren Nährboden und sind sehr empfindlich gegen Alkali; sie werden von Chlorkalk und Sublimat in ihrer Wirkung abgeschwächt, während Ammoniumphosphat, Aluminiumacetat und Asparagin ihre Wirkung begünstigen. Je mehr sich die Temperatur über 46° erhebt, desto mehr wird die Stärke coaguliert und der diastatische Prozess gehemmt. Da die Dextrinase bei 80° zerstört wird, Amylase aber dabei noch beständig ist, so kann man die letztere durch Erhitzen isolieren.

Amylase greift nicht leicht die rohe Stärke an. Man bedient sich daher zu diesen Versuchen gewöhnlich des Stärkekleisters.

(Einige Schimmelpilze secernieren Inulase, welche Inulin in Lävulose umwandelt.)

Invertin (oder Sücrase). Dies ist eine Diastase, welche die Saccharose in Glukose und Lävulose spaltet. Ihr thermisches Optimum liegt bei 52,5°. Sie wird von verschiedenen Schimmelpilzen, vor allen vom Aspergillus niger, von vielen Hefen, und von gewissen Bakterien gebildet [z. B. vom Kieler Bazillus, vom bac. megatherium, proteus vulgaris, bac. fluorescens liquefaciens etc. — Fermi[1])]. Die Haupteigenschaften des Invertins sind bereits vorher erwähnt.

Maltase. Sie hat dasselbe Temperaturoptimum wie die Amylase und Dextrinase (40°). Sie braucht neutralen oder leicht sauren Nährboden. Jeder Ueberschuss von Säure oder Alkali ist gleich schädlich.

Die merkwürdigste Eigenschaft dieses Enzyms ist die von Hill[2]) entdeckte, dass es seine Wirkung umkehren kann. Wenn nämlich eine gewisse Quantität Maltose in Glukose verwandelt ist, so hört die Reaktion auf; wenn man nun die Maltase auf eine Lösung wirken lässt, die mehr Glukose enthält als die eben erwähnte, worin die hydrolytische Wirkung von selbst aufhörte, so wird ein wenig Glukose wieder in Maltose zurückverwandelt. Diese Erscheinung ist sehr

---

1) Centralblatt für Bakt. Bd. VII. XV. — Zeitschrift. f. Hygiene. Bd. XVIII.

2) The Journ. of the Chem. Soc. 1898.

wichtig, denn es ist der einzige bis jetzt bekannte synthetische Prozess diastatischen Ursprungs.

Trehalase. Mehrere Schimmelpilze liefern ein Enzym, das Trehalase in Glukose zu verwandeln vermag.

Lactase. Sie wird hauptsächlich von den sogenannten „Lactosehefen" secerniert. Sie spaltet den Milchzucker in Glukose und Galactose, und zwar meist intracellulär.

Melibiase verwandelt Melibiose in Glukose und Galactose. Die untergährigen Hefen unterscheiden sich unter anderm auch dadurch von den obergährigen, dass sie Melibiase produzieren.

Glykosidspaltende Diastasen. Wir können hier nur das Emulsin erwähnen, das vom aspergillus niger, dem penicillium glaucum und einigen Bakterien gebildet wird und Amygdalin in Glukose, Benzaldehyd und Cyanwasserstoff zerlegt.

Lipase. Dieses Enzym verseift Fette. Man hat es bei aspergillus niger und penicillium glaucum angetroffen.

c) Oxydierende und reduzierende Diastasen. — Oxydasen. Diese von Bertrand[1]) entdeckten Enzyme müssen unter den Mikroorganismen sehr verbreitet sein, wenigstens als intracelluläre Secretionen. Aber es sind noch keine bestimmten Thatsachen darüber ermittelt.

Philothion (Rey-Pailhade)[2]). — Diese reduzierende Diastase kommt anscheinend bei einer Anzahl Organismen vor (namentlich Hefepilzen), die bei Vorhandensein von Schwefel H_2S entwickeln können. Davon wird noch weiter unten die Rede sein.

d) Zersetzende Diastasen. — Zymase. Dies ist der einzige Vertreter dieser Klasse. Die Entdeckung dieses wichtigen Enzyms durch Buchner[3]) ist schon oben erwähnt. Um sie darzustellen, zerquetscht man Hefe und setzt sie hohem Drucke aus. Der so gewonnene Saft verwandelt verschiedene Saccharate in Alkohol und CO_2. Die Zymase dialysiert nicht, was man im voraus wissen konnte; durch Filtration

---

1) Comptes rendus de l'Acad. des Scs. 1894. — Annales de chimie et de phys. 7. S. T. XII. 1897. — Annales agronomiques. T. XXIII. 1897.

2) Bullet. de la société chim. 3. S. T. III. 1890. — Comptes rend. de la société de biolog. 1893. — C. r. de l'Acad. d. Scs. 1894.

3) Berichte der Deutsch. Chem. Gesellsch. 1897. 1898.

tritt Verlust ein; sie widersteht schlecht der Oxydation. Eine Temperatur von 40° ist schon schädlich für sie. Die beste Aufbewahrungsart besteht darin, dass man den Saft nach dem Auspressen sofort trocknet.

Das Buchner'sche Enzym verlangt neutrale oder leicht alkalische Nährmedien. Es zerlegt alle Zuckerarten, welche durch Hefen vergohren werden, ausserdem noch verschiedene Saccharate, welche den letzteren widerstehen, namentlich auch das Glykogen. Hefezellen speichern bekanntlich in ihrem Innern Glykogen für Zeiten der Not auf. Das Verschwinden dieses Reservemateriales setzt die Wirkung einer intracellulären Diastase von der obigen Art voraus.

Kohlensaures Kali und noch mehr arsenigsaures Kali verstärken die Wirkung der Zymase auf gewisse Zuckerarten.

Im Zellsaft der Hefen hat Buchner ausserdem Maltase, Invertin, Trypsin etc. gefunden.

E. Austausch der Nährstoffe. Veränderungen in den Nährböden.

1. Assimilation.

Unter den zur Ernährung der Mikroorganismen geeigneten Nährstoffen durchdringen die einen sofort die Membran, andere werden ausserhalb der Zelle in der Kulturflüssigkeit umgeformt: ein Teil davon dient zur Erzeugung von Energie, ein anderer wird in resorbierbare Form übergeführt. Dieser letztere durchsetzt alsdann die Zellmembran und findet im Protoplasma eine zweifache Verwendung. Damit gewisse Teile in eine höhere Organisationsstufe übergeführt werden können, müssen andere Elemente durch ihre Verbrennung die für jeden synthetischen chemischen Prozess nötige Wärme liefern. Es finden demnach zwei Prozesse statt, die gleichzeitig aneinander gebunden und einander entgegengesetzt sind: molekularer Aufbau und Abbau (Duclaux). Die Assimilation ist also ein sehr komplizierter Vorgang.

Wie sich die ternären Verbindungen bilden, ist uns noch ganz unbekannt. Die Mikroorganismen, als chlorophyllfreie Lebewesen, können den Kohlenstoff nicht wie die grünen Pflanzen fixieren; es giebt zwar einige Bakterien, die CO_2 zerlegen können (namentlich der Nitrificationsbazillus). Aber deren Zahl ist sehr klein. Die Mehrzahl verhält sich in dieser Hinsicht anders, und zwar je nach der Art sehr verschieden.

Ebenso verhält es sich mit der Synthese der Albuminoide. Wie erwähnt, muss man den Bakterien den Stickstoff, je nach der Art, in verschiedener Form darreichen, und die Art der Assimilation ist durchaus nicht einheitlich. Wiederum müssen wir hier auf die höchst interessante und wichtige Thatsache hinweisen, dass einige frei lebende oder auf Pflanzen schmarotzende Organismen atmosphärischen N assimilieren können.

Viele Bodenarten, Bergwiesen, Wälder), die nur eine ganz unbedeutende Düngung erhalten, bedecken sich trotzdem fortwährend mit den verschiedenartigsten Pflanzen. Alles verläuft hier so, wie wenn sie überhaupt keinen N verlören; ja sie werden sogar nachweislich reicher daran (Truchot). Noch mehr beträgt die Anreicherung an Stickstoff in den Bodenarten, in denen man Leguminosen züchtet.

Berthelot hat zuerst darauf hingewiesen, dass den Mikroorganismen eine Hauptrolle bei der Fixierung des N im Boden zukommt. Dann haben Hellriegel und Willfarth[1]) bei den Papilionaceen eine grundlegende Beziehung zwischen N-Assimilirung, dem Vorhandensein von Nodositäten an den Wurzeln und Bakterienthätigkeit nachgewiesen. Man hatte schon vorher an den Wurzeln der Leguminosen zahlreiche kleine Knötchen gefunden. Aber erst die beiden deutschen Gelehrten haben bewiesen, dass jene Auswüchse durch Einwanderung von gewissen Bodenbakterien entstehen, eine Infektion, die hier zum Nutzen des Wirtes ausschlägt, denn der Parasit fixiert atmosphärischen Stickstoff auf der Pflanze. Ja, es hat sich im Laufe der Zeiten eine derartige enge Beziehung zwischen Wirt und Parasit ausgebildet, dass letzterer für die Ernährung der Pflanze mit N-haltiger Substanz unentbehrlich geworden ist. Wir können die interessanten Versuche von Hellriegel und Willfarth hier nicht vollständig wiedergeben; wir begnügen uns damit, die Hauptpunkte zu rekapitulieren: In sterilisiertem und gegen die Keime der Luft geschützten Boden kommt es niemals zur Bildung der Knötchen an den Wurzeln der Papilionaceen, und die Pflanze geht überhaupt zu Grunde; wenn man nun diesen sterilisierten Boden mit der Aufschwemmung von ein bischen Erde begiesst, die man von einer Stelle nimmt, wo Leguminosen wachsen, so kommt es zur Bildung der Nodositäten, und die

1) Zeitschrift des Vereins für die Rübenzuckerindustrie. 1888.

Entwickelung verläuft normal; nichts dergleichen aber erfolgt, wenn man jene Aufschwemmung vorher sterilisiert.

Genaue, von Schlösing[1]) und Laurent[2]) ausgeführte Dosierungen beweisen, dass aller N, welcher der Luft entzogen wird, sich vollständig in dem pflanzlichen Gewebe wieder findet.

Prazmowski[3]), Beijerinck[4]), Bréal und andere haben mit Erfolg die Wurzelbakterien isoliert, gezüchtet und geimpft. Nach Mazé[5]) verläuft ihre Entwickelung folgendermassen: Sie sind massenhaft im Erdboden verbreitet und gehören zu einer exquisit pleomorphen Art, die einerseits mit Endosporen versehene Bazillen und andererseits Streptotricheenformen aufweist. Sie werden durch die von den Wurzelhaaren diffundierenden Kohlehydrate angelockt, dringen in die Wurzel ein und umgeben sich da mit einer schleimigen Scheide, die nach Massgabe ihres Entstehens in den Pflanzensaft aufgesaugt wird. Dieser von den Mikroorganismen gebildete Schleim ist also die N-haltige Nahrungsquelle für die Papilionaceen, und an seiner Bildung sind einmal die von der Pflanze gelieferten Kohlehydrate, zum andern der atmosphärische Stickstoff beteiligt. Die ternären Kohlehydrate werden so durch Fixierung des Stickstoffs in eine quaternäre, gelatineartige und sehr nahrhafte Substanz umgewandelt. Aehnliches kann man bei Laboratoriumskulturen beobachten, wenn man nur den Bakterien eine gewisse Menge bereits gebundenen Stickstoffes liefert, deren sie zu ihrer eigenen Entwickelung bedürfen, sowie Sauerstoff im Ueberschuss. Bei parasitischem Dasein finden sie leicht den nötigen gebundenen Stickstoff im Wurzelparenchym und den Sauerstoff teils im Pflanzensaft, teils in der Bodenluft.

Wenn man daher nach Mazé[5]) diese Mikroorganismen auf Agar-Agar aussät, der Erbsenbouillon und nicht weniger als 2 pCt. Saccharose enthält, dabei die Temperatur zwischen 20—25° einhält und für genügende Lufterneuerung sorgt, so kann man gleichzeitig das Verschwinden einer gewissen Menge

1) Comptes rend. d. l'Acad. d. Sc. 1884. 1885. 1886. 1889.
2) Annales de l'Inst. Pasteur. 1891.
3) Landwirtschaftliche Versuchsstat. Bd. 37 u. 38.
4) Centralblatt f. Bakt. Bd. XV. 1894.
5) Annales de l'Institut Pasteur. 1897. 1898. 1899.

gasförmigen Stickstoffs, sowie eine sehr reichliche Schleimbildung konstatieren, die jenen Stickstoff, an Umwandlungsprodukte des Rohrzuckers gebunden, enthält. In günstigen Fällen können die Bakterien hierbei 1 g freien Stickstoff auf 100 g Saccharose binden. Von letzterer wird das meiste verbrannt und liefert so die für die Synthese nötige Energie.

Ausser den soeben erwähnten Mikroorganismen giebt es im Boden noch andere nicht parasitische Arten, die freien Stickstoff assimilieren können. Manche fixieren ihn auf Algen, mit denen sie in Symbiose leben, andere in ihrer eigenen Leibessubstanz, wie z. B. das Clostridium Pasteurianum von Winogradsky[1]). Letzteres ist ein Anaërobium, verträgt aber auch die Luft, wofern es gleichzeitig von Aërobien „geschützt" wird. Praktisch hat dasselbe keine grössere Bedeutung, so wenig wie andere Anaërobien der Erde, denn die Fixation des Stickstoffs geschieht offenbar vor allem durch die Aërobien. Die Untersuchungen von Winogradsky behalten darum doch ihren Wert.

Nobbe und Hiltner haben versucht, mit Leguminosen bepflanzte Felder mit Reinkulturen verschiedener Wurzelbakterien zu befruchten. Da dabei so viele Nebenumstände von Einfluss sind, als z. B. Bodenbeschaffenheit, Reaktion des Bodens, Art der angepflanzten Leguminosen, so ist es nicht verwunderlich, dass sie nur dürftige Resultate dabei hatten. Andere haben zur Verbesserung des Bodens die Anwendung einer besonderen Mikroorganismenart (Mikroorganismen von Ellenbach oder „Alinit") angeraten, welche nach der einen Auffassung energisch die organische Substanz zersetzen, nach der andern Stickstoff assimilieren soll. Es bestehen noch Meinungsverschiedenheiten über die Identität dieses Mikroorganismus, der offenbar interessante Eigenschaften besitzt.

2. Ausscheidung verbrauchten Materials.

Wir haben schon oben bemerkt, dass in den Kulturflüssigkeiten 3 Arten von Substanzen vorkommen: 1. Secrete, 2. die Ueberbleibsel der zymotischen Thätigkeit, 3. Excrete. Von letzteren ist jetzt die Rede. Sie sind ausserordentlich verschieden und schwer von dem zu unterscheiden, was die Gährung übrig lässt, sowie auch von gewissen Secreten

1) Annales de l'Institut Pasteur. 1890. 1891.

(namentlich den toxischen). Wir kennen bereits mehrere Endprodukte der Zersetzung organischer Substanz. An dieser Stelle sei nur noch ein sehr verbreitetes Excret erwähnt, dessen Vorhandensein diagnostischen Wert haben kann, das Indol. Es ist leicht durch die rote Färbung nachzuweisen, welche es mit Schwefelsäure bei Gegenwart von Nitriten giebt. Verschiedene Colibazillen und Vibrionen, ferner auch Proteus bilden Indol in peptonisierten Nährböden. Gleichzeitige Anwesenheit von vergährbaren Zuckern vermindert oder verhindert seine Entstehung.

3. Veränderungen der Kulturmedien.

Von den Veränderungen des Aggregatzustandes, wie sie die Verflüssigung der Gelatine und des coagulierten Serums darstellt, soll jetzt nicht mehr die Rede sein. Wir betrachten hier vielmehr: die Veränderungen der Reaktion, die Erscheinungen der Oxydation und Reduktion, die Bildung von H_2S und Mercaptanen.

a) Aenderungen in der Reaktion. Typische Beispiele hierfür sind das Sauerwerden der alkalischen Milch durch die Milchsäuregährung, sowie die Verwandlung des sauren Urins durch den Micrococcus ureae in eine alkalische Flüssigkeit.

Alle Mikroorganismen, die Milchsäure-, Buttersäure- etc. Gährung herbeiführen können, rufen saure Reaktion hervor, wenn vergährbare Substanzen vorhanden sind (Zucker, höhere Alkohole). Von den Saccharaten wird die Glukose von der grössten Anzahl von Mikroorganismen vergohren. Daher werden auch die glukosehaltigen Nährböden von den meisten Bakterien angesäuert, so z. B. von dem Colibazillus, den Vibrionen, dem Typhoidbazillus, dem Pneumococcus, Streptococcus etc. Péré[1]) und später Th. Smith[2]) haben darauf hingewiesen, dass die meisten Fleischsorten vergährbare Saccharate enthalten und dass daher eine „einfache“ Bouillonkultur gewöhnlich einer Kultur in zuckerhaltiger Bouillon gleichkommt. Will man den im Fleische enthaltenen Zucker los sein, wie es z. B. für die Darstellung des Diphtherie-

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VII. 1893.

2) Centralblatt f. Bakt. Bd. XVIII. 1895.

toxines nötig ist, so muss man ihn entweder durch Bierhefe (Martin)[1]) oder den Colibazillus (Smith) oder endlich am einfachsten durch eine schwache Fäulnis (Spronck)[2]) zerstören lassen.

Die Alkalibildung hängt gewöhnlich mit der Oxydation der stickstoffhaltigen Substanzen zusammen. Sie erreicht ihr Maximum bei den Aërobien, besonders bei denjenigen, die sich als Häutchen auf der Oberfläche entwickeln (bac. subtilis, tyrothrix tenuis, bac. pyocyaneus). Viele derselben können aber auch gleichzeitig die Saccharate vergähren. So kommt es, dass, je nach der Art des angewandten Mikroorganismus, der Zusammensetzung des Nährbodens und den sonstigen Kulturbedingungen, die schliessliche Reaktion von ausgesprochener Acidität bis zu starker Alkalescenz variieren kann.

Wenn der Diphtheriebazillus in peptonisierter „gewöhnlicher“, also meist zuckerhaltiger Bouillon ausgesäet wird, bildet er zuerst Säuren und dann Alkali. Die alkalische Reaktion erscheint um so früher, je dünner die zur Kultur verwandte Flüssigkeitsschicht ist und je reichlicher die Lufterneuerung ist. Im luftleeren Raum bleibt die Reaktion dauernd sauer.

Bei den Kulturen des Choleravibrio in Molken, die etwas Lackmustinktur enthalten (Petruschky'sche Lackmusmolke)[3]), kann man 3 verschiedene Schichten unterscheiden. Die oberste Schicht ist dunkelblau gefärbt durch energische Oxydation der stickstoffhaltigen Substanzen, in der Mitte ist die Flüssigkeit lebhaft rot gefärbt, durch Lactosegährung, wobei also die gebildete Säure nicht neutralisiert wird; die unterste Schicht endlich ist ganz entfärbt, durch Reduktion, die bei Luftabschluss eintritt (Dionys Hellin)[4]).

Ebenso interessant ist folgender Versuch von Beijerinck. Man säet Prodigiosus auf zuckerhaltigem Agar-Agar aus, der in der Tiefe fein verteilte pulverisierte Kreide enthält. Dieser farbstofferzeugende Mikroorganismus stösst ammoniakalische Dämpfe aus (welche die Einen für Trimethyla-

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XII. 1898.
2) Annales de l'Institut Pasteur. IX. 1895.
3) Centralblatt für Bakteriologie. Bd. VI. 1889.
4) Archiv f. Hygiene. Bd. XXI. 1894.

min, Andere [Scheuerlen[1])] für Ammoniak und Aethylamin halten), die bakterienhaltige Schicht erweist sich also als stark alkalisch; trotzdem sieht man jede einzelne Kolonie von einem durchsichtigen Hofe umgeben, der von der Zersetzung des kohlensauren Kalkes durch eine gebildete Säure herrührt (durch Vergährung des Zuckers).

Die Aenderungen in der Reaktion heben oft das weitere Wachstum der Kulturen auf.

b) Oxydation und Reduktion. Die Aërobien können nicht nur die ternären und stickstoffhaltigen Substanzen oxydieren, sondern auch die Mineralbestandteile. Hierher gehören die bereits erwähnten Nitrobakterien und Sulfobakterien. Wie Winogradsky[2]) bewiesen hat, zerlegen letztere zunächst den H_2S, um den Schwefel in der Zelle aufzuspeichern, und verwandeln diesen dann später, wenn der H_2S im Nährboden zu mangeln beginnt, in Sulfate um: beides sind oxydative Prozesse. Diese Mikroorganismen leben geradezu von Oxydationen. Aehnlich verschaffen sich auch die Eisenbakterien die nötige Energie, indem sie an den Eisenverbindungen verschiedene Veränderungen hervorrufen, wobei Oxydationen die Hauptrolle spielen.

Man darf wohl annehmen, dass die oxydierend wirkenden Mikroorganismen häufig Oxydasen secernieren.

Die Anaërobien rufen kräftige Reduktionen hervor (und dadurch indirekt wieder Oxydationen). Auch sie können anorganische Körper angreifen. Beweise hierfür sind die Denitrification, sowie die Zersetzung der Sulfate durch verschiedene Bakterien (besonders durch das Spirillium desulfuricans von Beijerinck)[3]). Aber auch die Aërobien sind imstande erhebliche Reduktionen hervorzurufen. Ein Beispiel hierfür ist das von Abba entdeckte Penicillium, welches nach Bujwid[4]) arsenige Säure angreift und dabei Arsenwasserstoff entwickelt, der sich durch seinen Knoblauchgeruch verrät. Die Aktionsenergie dieses Schimmelpilzes ist so gross, dass er sich in manchen Fällen wird anwenden lassen, wo die chemischen Methoden versagen.

---

1) Archiv f. Hygiene. Bd. XXVI.

2) Annales de l'Institut Pasteur. 1889. — Beiträge zur Morphologie und Physiologie der Bakterien. Heft I.

3) Centralblatt f. Bakt. II. Abt. Bd. I. 1895. p. 1.

4) Annales de l'Institut Pasteur. 1888.

Reduktion wird bewirkt teils durch Erzeugung von nascierendem Wasserstoff, namentlich bei Anaërobiose, teils als eine Lebenserscheinung und manchmal zweifellos auch durch Diastasen (Philothion)[1]. Die Industrie macht solche bakterielle Reduktionen nutzbar, z. B. verwendet sie die Buttersäurebakterien zur Reduktion des Indigo.

c) Entwickelung von H_2S und Mercaptanen. Zahlreiche Mikroorganismen entwickeln in verschiedener Menge Schwefelwasserstoff. Die Quelle desselben sind die Eiweisskörper (für die Fäulniserreger), die Sulfate (für das Spirillium Beijerinckii) und Schwefel in Substanz. Es giebt nämlich solche, die H_2S entwickeln, wenn man Schwefel zum Nährboden zufügt.

Petri und Maassen[2]) schreiben die H_2S-Bildung einem (durch Anaërobiose begünstigten) Reduktionsvorgange zu, da demselben immer die Wasserstoffbildung vorausgehe. Als Beweis dafür sehen sie die Thatsache an, dass alle hierher gehörigen Bakterien H_2S in Gegenwart von Schwefel bilden.

Nach Rubner[3]) dagegen entsteht der H_2S meistens durch Abbau von komplizierteren N-haltigen Molekülen. Dieser Forscher weist darauf hin, dass einerseits die Schwefelwasserstoffbakterien nicht alle Wasserstoff bilden können, dass andererseits nicht alle energischen Reduktoren H_2S bilden können, und dass endlich, wie Petri und Maassen selbst angeben, H_2S-Entwickelung meist nur in Kulturflüssigkeiten auftritt, die 5—10 pCt. Pepton enthalten.

Wir müssen zugeben, dass die H_2S-Bildung sowohl eine richtige Gährungserscheinung, als ein an das Auftreten nascierenden Wasserstoffs gebundener Reduktionsvorgang sein kann.

Unter den Mercaptanerzeugern muss proteus vulgaris an erster Stelle erwähnt werden.

Miquel[4]) hat in seinen bakteriologischen Wasseruntersuchungen einige Organismen isoliert, welche Phosphor zu Phosphorwasserstoff reduzieren können.

---

1) Vergl. hierüber die oben auf p. 71 Anm. 2) angegebene Litteratur.

2) Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte. 1893.

3) Archiv für Hygiene. Bd. XVI.

4) Annuaire de l'observatoire de Montsouris pour l'an 1888. — Vergl. auch dessen: Manuel pratique d'analyse bactériologique des eaux. Paris. 1891.

4. Gasaustausch.

Bei mikroskopischen Lebewesen fällt Atmung und Ernährung zusammen. Wie bereits besprochen, absorbieren die Aërobien Sauerstoff und stossen Kohlensäure aus. Dieser Austausch ist um so lebhafter, je günstiger die Entwickelungsbedingungen sind. Bei den sich schnell entwickelnden Organismen kann man drei Stadien unterscheiden. Während des Wachstums wird mehr Sauerstoff fixiert als Kohlensäure ausgestossen; während der stationären Periode findet Gleichgewicht statt; während der Abnahme erreicht die Menge des fixierten Sauerstoffs nicht diejenige der entwickelten Kohlensäure.

Bei den Organismen mit langsamer Entwickelung (z. B. bei dem Tuberkelbazillus) ist der Austausch schwach, aber langandauernd.

Von den Anaërobien gilt, dass sie nur gebundenen Sauerstoff atmen können.

II. Erzeugung von Wärme und Licht.

1. Wärmeproduktion.

Bei den Hefen, die wir als Paradigma wählen, sind die einfachen Lebenserscheinungen, selbst inmitten von indifferenten Gasen, mit Wärmebildung verbunden. Bei Luftzutritt ist dieselbe noch beträchtlicher; bei Luftabschluss und gleichzeitiger Gährung am beträchtlichsten. Einen guten Einblick in diese Verhältnisse gewähren die Experimente von Ericksson:

Hefen im H-Strom	steigern die Temperatur um	0,2°
„ bei Luftzutritt	„ „ „ „	1,2°
„ während der Gährung	„ „ „ „	3,9°

Obwohl diese Zahlen nur einen relativen Wert besitzen, so sind sie doch recht lehrreich.

Manche Gährungen sind bekanntlich mit gewaltigen Temperatursteigerungen verbunden (Erhitzung der Misthaufen, Selbstentzündung von Baumwolleballen).

2. Erzeugung von Licht.

Wasser, besonders Meerwasser, tote Fische, Fleisch, Holz, Pilze leuchten zuweilen. Diese Phosphorescenz wird meistens

durch Mikroorganismen hervorgerufen, wie Pflüger zuerst dargethan. Seitdem hat man einige dreissig photogene Bakterien isoliert, welche alle nur einigen wenigen Arten anzuhören scheinen — mehrere unter verschiedenen Namen beschriebene sind identisch. Fischer[1]), Forster[2]), Tilanus u. A. haben die leuchtenden Mikroorganismen des Indischen Oceans, der Ostsee, der Nordsee etc. untersucht; Dunbar und Kutscher[3]) diejenigen der Elbe; andere solche, die Fleisch und Fische zum Leuchten bringen. Giard[4]) endlich hat in den Muskeln von Talitrus, einer zu den Amphipoden gehörigen Crustaceenart, leuchtende Mikroorganismen gefunden, die darin als Parasiten leben sollen (was von Russell bestritten wird).

Die uns hier beschäftigenden Lebewesen sind meistens Bazillen, einige allerdings auch Mikrokokken oder Vibrionen. Alle können wachsen und gedeihen, ohne Licht auszusenden. Letzteres geschieht erst unter besonderen Bedingungen, die mit den allgemeinen Lebensbedingungen nicht zusammenfallen.

Die Phosphorescenz hat verschiedene Intensitätsgrade. Bald ist sie schwach, bald so stark, dass man dabei z. B. die Uhr erkennen kann, oder dass man die Kolonien bei ihrem eignen Licht photographieren kann, wenn man genügend lange exponiert. Die Farbe des Lichtes kann rein weiss, gelblich, grünlich oder bläulich sein.

Es leuchten nur die der Luft ausgesetzten Teile; ist das Kulturmedium flüssig, so kann eine rasche Bewegung die ganze Flüssigkeit momentan zum Aufleuchten bringen.

Nach einigen Tagen Wachstum wird das Licht schwächer, aber es kann sehr lange, bis zu einem Jahre, fortbestehen.

Bedingungen der Lichterzeugung. — Hierbei müssen wir den Einfluss von: Temperatur, Zusammensetzung des Nährbodens und Luftzutritt unterscheiden.

Das thermische Optimum ist verschieden: je nach der Art von 0°—10°; von 10°—15°; von 15°—20°; von 20° bis 25°; von 25°—30°. Es steht im allgemeinen in Beziehung zu der Temperatur, die der betr. Mikroorganismus

---

1) Centralblatt f. Bakt. Bd. III u. IV. 1888. — Zeitschrift für Hygiene. Bd. II. 1887.

2) Centralblatt f. Bakt. Bd. II. 1887. — Bd. XII. 1892.

3) Centralblatt f. Bakt. Bd. VIII. 1890.

4) Comptes rend. de la Société de Biologie. 1890. 1891.

in der Natur vorfindet. In dieser Hinsicht ist ein Vergleich derjenigen der kalten Meere mit denjenigen der warmen lehrreich. Im allgemeinen sind die höheren Temperaturen ungünstig, die niederen günstiger für die Phosphorescenz; dieselbe blieb in einem Falle mehrere Tage lang bei -20^0 sichtbar und noch viel länger bei 0^0. Dagegen wird ausnahmsweise allerdings auch von einem Organismus berichtet, der vorübergehend noch bei $+45^0$ leuchtete.

Das thermische Optimum für die Phosphorescenz liegt gewöhnlich tiefer als dasjenige für die Entwickelung. Bei hohen Temperaturen serienweise gezüchtete Kulturen nehmen zuerst an Leuchtkraft ab und verlieren sie dann. Bei niedrigen Temperaturen kultivierte Serien bewahren dieselbe, wenn auch oft in latenter Form. Man braucht solche Kulturen häufig nur einfach höheren Temperaturen auszusetzen, so wird man sie bald wieder leuchten sehen.

Phosphorescierende Bakterien kommen leicht auf verschiedenen Nährböden fort, leuchten aber nur, wenn gewisse Körper da sind. Man wendet gewöhnlich mit Fischbouillon vermischte Gelatine an, die 10 pCt. Seesalz enthält. Beijerinck[1]) giebt folgende Formel an:

Fischbouillon mit Meerwasser .	100,0 ccm
Gelatine	8,0 g
Asparagin	0,5 „
Glycerin	1,0 „
Pepton	0,5 „

Das Licht ist je nach der Zusammensetzung verschieden.

Im luftleeren Raum tritt keine Phosphorescenz auf; Sauerstoff ist also dafür unentbehrlich.

Wenn man bei Serienkulturen zum Ueberimpfen immer die am meisten leuchtenden Kolonien auswählt, so kann man durch diese Zuchtwahl Rassen erhalten, die das Maximum an Leuchtkraft zeigen.

Ursache der Phosphorescenz. — R. Dubois[2]) giebt an von den leuchtenden Mikroorganismen eine Substanz isoliert zu haben, das Luciferin, welches bei Berührung mit Sauerstoff aufleuchtet. Dies ist sonst noch niemand gelungen. Gleich Pflüger hat man filtrierte Kulturen nicht mehr leuchten sehen, selbst bei Gebrauch von dickem Filtrier-

1) Archives Néérlandaises des sciences exact. Harlem. T. XXIII.

2) Comptes rendus de l'Acad. des scs. 1889. 1890.

papier. Man sieht daher das Leuchten als eine an die Zelle gebundene Eigenschaft an und führt dafür 2 Gründe an: einmal vernichten alle Substanzen, welche die betreffenden Mikroorganismen abtöten, sofort auch jede Phosphorescenz; dieselbe verschwindet ausserdem bei im ganzen unbedeutenden Temperaturerhöhungen, die weit unter derjenigen liegt, welche die empfindlichsten chemischen Substanzen zu vernichten pflegen.

Es ist schwer zwischen beiden Meinungen eine sichere Entscheidung zu treffen. Es liesse sich indessen denken, dass die in Frage kommenden Bakterien eine äusserst leicht zerfallende Substanz secernieren, die nach dem Entstehen sofort durch Oxydation vernichtet wird — und dass ihre Bildung unter den geschilderten Bedingungen sehr rasch ein- und aussetzt, dass also die Grenzlinien für das Auftreten sehr nahe beieinander liegen. Doch ist dies nur eine Umschreibung der Thatsachen, und keine wirkliche Erklärung.

III. Produktion von Farbstoffen.

1. Allgemeines.

Viele Mikroorganismen secernieren verschieden gefärbte Pigmente, die bald in der Kulturflüssigkeit löslich sind und in dieselbe diffundieren, bald unlöslich sind und daher an den Zellen festhaften. Solche Pigmente soll man nicht mit Chlorophyll oder Bakteriopurpurin (worüber später noch einige Bemerkungen) verwechseln, noch auch mit den Farbstoffen, welche die Sporen zahlreicher Schimmelpilze und einiger weniger Bakterien auszeichnen.

Unter den Hefen giebt es chromogene Arten (schwarze, braune, rosa Hefen), ebenso bei Oospora. Actinomyces zeigt Uebergänge von schwefelgelb über dunkelgrün zu schwarz; die Streptothrix des Madurafusses erzeugt ein fuchsinrotes Pigment mit metallischem Glanze; einige andere Streptotricheen endlich, sowohl pathogene (str. aurea) als saprophytische (str. violacea, carnea, aurantiaca) verdanken ihre Namen der Farbe ihrer Kolonieen.

Chromogene Bakterien sind im Freien sehr verbreitet; es giebt aber auch parasitische Arten (staphylococcus aureus, bac. pyocyaneus). Sie können eine (bac. fluorescens putidus), zwei (bac. cyanogenes) oder drei Farben (bac. pyocyaneus)

produzieren. Unsere Kenntnisse betreffs der Natur der Farbstoffe sind noch recht unbestimmte; die meisten sind überhaupt noch nicht näher chemisch untersucht. Wir teilen mit Migula die Pigmente in 3 Gruppen: wasserlösliche Farben; solche die in Wasser unlöslich, dabei aber in Alkohol entweder löslich oder unlöslich sind. Eine wissenschaftliche Einteilung ist das natürlich nicht.

Wasserlösliche Farbstoffe. Hierher gehört zunächst das grüne, fluorescierende Pigment, das gewisse saprophytische „grüne Bazillen“ bilden (bac. fluorescens liquefaciens, bac. fluor. non liquefaciens, bac. fluor. putidus, bac. erythrosporus — gemeine Wasserbewohner), sowie der bac. pyocyaneus und bac. cyanogenes (der Bazillus der blauen Milch). Diese scheinen immer nur ein- und dasselbe Pigment zu produzieren; wenn die Farbe der Kolonien abweicht, so liegt das nur an ihrer verschiedenen Concentration, an der verschiedenen Reaktion des Nährbodens, oder an der gleichzeitigen Anwesenheit von andern Pigmenten (bac. pyocyaneus, bac. cyanogenes). Nach Thumm[1]) besitzen die Farbstoffe folgende Eigenschaften: die gelbe Substanz ist unlöslich in Alkohol, Aether, Schwefelkohlenstoff, Benzin; in concentrierter Lösung ist sie gelborange, zeigt dabei grünliche Fluorescenz, die durch Alkali verstärkt, durch Säuren zerstört wird; sie widersteht der Reduktion und wird durch länger einwirkende Oxydationsmittel in ein Pigment verwandelt, wie es abgestorbene Blätter haben (Gessard)[2]).

Das Pyocyanin wird vom bac. pyocyaneus, der fälschlich auch „bac. des blauen Eiters“ genannt wird, produziert. Durch die Entwickelung desselben bekommen die Verbandstoffe von Verwundeten (nicht der Eiter) eine blaue oder grünlichblaue Färbung. Schon im Jahre 1860 bewies Fordos[3]), dass dies durch eine ganz bestimmte Substanz hervorgerufen wird, das Pyocyanin, das er in krystallisiertem Zustande isolierte und auf seine Reaktionen untersuchte. Es ist in Wasser und in Chloroform löslich. Durch Säuren wird es in eine rosafarbene Verbindung verwandelt, die in Wasser,

---

1) Arbeiten aus dem bakteriolog. Institute der techn. Hochschule zu Karlsruhe. Bd. I. (Woselbst weitere Litteraturangaben zu finden sind.)

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. IV. 1890. — V. 1891. — VI. 1892.

3) Comptes rend. de l'Acad. des scs. 1859. 1860.

aber nicht in Chloroform löslich ist. Diese Eigenschaften geben ein Mittel an die Hand, das Pigment aus Bouillonkulturen (die ausserdem noch ein fluorescierendes grünes Pigment enthalten) zu isolieren. Man behandelt also die Kulturen mit $CHCl_3$, das den blauen Farbstoff aufnimmt, aber nicht den grünen. Man dekantiert alsdann die Bouillon, giesst auf die $CHCl_3$-Lösung, die gleichzeitig Fette aufgenommen haben kann, angesäuertes Wasser und schüttelt gut durch. Das Pyocyanin geht dabei als rosa Farbstoff in das Wasser in Lösung; man dekantiert nun dieses Wasser, macht es alkalisch und extrahirt den so wiedergewonnenen blauen Farbstoff von neuem mit $CHCl_3$. Wenn man dies mehrmals wiederholt, erhält man schliesslich reines Pyocyanin in $CHCl_3$ gelöst, das man durch Verjagen des $CHCl_3$ auskrystallisieren lässt. Das Pigment lässt sich in saurer Lösung gut aufbewahren; in Krystallform und in alkalischer Lösung zersetzt es sich an der Luft und wird dabei gelb (durch Umwandlung in Pyoxanthose — Fordos). Reduktionsmittel entfärben es; daher haben Bouillonkulturen immer eine gelbliche Färbung, die durch einfaches Schütteln in (fluorescierendes) Blaugrün sich verwandelt. Der Bazillus produziert also zunächst das Pyocyanin (sowie daneben das grüne Pigment), reduziert aber dann den Farbstoff infolge seines lebhaften Sauerstoffbedürfnisses, da er ein exquisites Aërobium ist.

Pyocyanin soll eine den Ptomainen nahestehende Base sein. — Im Vorhergehenden haben wir bereits zwei vom bac. pyocyaneus gebildete Farbstoffe kennen gelernt. Der dritte, ein nicht fluorescierendes Grün, ist weniger interessant; in alten Kulturen verwandelt es sich durch Oxydation in eine rotbraune Substanz. (Alle ebenerwähnten Einzelheiten sind den wohlbekannten Arbeiten von Gessard[1]) entnommen.)

Als wasserlösliche Substanzen erwähnen wir noch das rote Pigment des bac. lactis erythrogenes, welcher daneben noch einen unlöslichen gelben Farbstoff bildet, und dasjenige des bac. rubefaciens — sowie die vom vibrio nigricans und bac. nigricans produzierten schwarzen Farbstoffe.

Wasserunlösliche Farbstoffe. Diese sind am zahlreichsten vertreten. Einige davon sind in Alkohol löslich, andere nicht. Die Farben sind sehr verschieden; gelb, orange und rot sind aber die vorherrschenden. Eine gelbe Farbe

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. IV—VI. 1890—1892.

zeigen z. B.: Micrococcus ochroleucus, sarcina sulfurea, bacillus helvolus, vibrio flavescens; orangefarbene: sarc. aurantiaca, staphylococcus aureus, bac. luteus; rote: bac. prodigiosus und benachbarte Arten, spirillium rubrum; rosa: microeoccus agilis, sarc. incarnata; violette: microc. violaceus, bac. violaceus, bac. janthinus; blaue: bac. berolinensis indicus, bac. cyaneo-fuscus; braune und sepiafarbene: b. brunneus, microc. fuscus; schwarze: b. lactis niger.

a) In Alkohol lösliche Pigmente. — Hierher gehören zunächst die sehr gewöhnlichen lipochromen Pigmente (z. B. Staphylococcus aureus), die auf Papier einen Fettfleck hinterlassen, verseifbar sind und die Acroleïnreaktion geben. Man erkennt sie mit Hülfe der Zopf'schen Lipocyaninreaktion. Wenn man nämlich concentrierte H_2SO_4 oder HNO_3 darauf einwirken lässt, wird der gelbe oder rote Farbstoff in blaue Körner oder Krystalle verwandelt.

Sodann gehört hierher das Pigment des bac. prodigiosus. Dieser sehr verbreitete Mikroorganismus ist in der Form der zeitweise auf verschiedenen Lebensmitteln auftretenden „Blutflecken" bekannt. Als in früherer Zeit diese Flecken auf Hostien sich zeigten, gab es einen Sturm auf verschiedene Häuser, da man darin ein übernatürliches Zeichen von übler Vorbedeutung sah. Sette (1819) und Ehrenberg (1848) haben schon die wahre Natur dieser wunderbaren Flecke erkannt. In Kulturen wird das zuerst prächtige Rot immer dunkler und bedeckt sich zuletzt mit einem Häutchen, das fuchsinartigen Glanz zeigt. Zur Darstellung des Farbstoffes wird eine auf festen Nährböden gezüchtete Haut zuerst getrocknet und dann mit angesäuertem Alkohol extrahiert; hierauf präcipitiert man mit Wasser und sammelt den Niederschlag. Dieses unreine Produkt enthält nach Scheurlen[1]) weder P noch S, scheint auch N-frei zu sein. Es ist löslich in Aether, Xylol, Terpentin, Olivenöl, Schwefelkohlenstoff etc. Durch Alkalien wird es gelb, durch Säuren violettrot, und Reduktionsmittel entfärben es. Man kann damit Seide und Wolle färben; die Farbe ist nicht unschön, wenn auch etwas blass, ist auch waschecht, wird aber rasch vom Licht zersetzt.

Eine Anzahl Bakterien, die zum Teil unter andern Namen gehen, sind nichts als Varietäten des Prodigiosus (Kieler Bazillus, bac. ruber, bac. indicus, die von Auché und Loir in

1) Archiv für Hygiene. Bd. XXVI. 1896.

verdorbenen Sardinen gefundenen Bazillen; der Bazillus, den Du Bois Saint-Sévrin[1]) in dem Panaritium eines Mannes fand, der bei Sardinenkonserven beschäftigt war; der Santori'sche Bazillus[2]) der Hühnerseptikämie). Mitunter giebt es allerdings dabei auch Unterschiede im Pigment. Die Farbe des Loir'schen Bazillus ist in Alkohol unlöslich, diejenige des Santori'schen ist in Wasser und Alkohol löslich. Unsere Einteilung ist eben einstweilen notgedrungen noch etwas künstlich.

Erwähnt sei noch, dass das Pigment des bac. violaceus unlöslich in CS_2 und $CHCl_3$ ist.

b) In Alkohol unlösliche Pigmente. Manche derselben lösen sich in 10proc. kochender Kalilauge (microc. cereus flavus), andere in HCl (bac. berolinensis). Die Farbe des b. cyaneofuscus scheint identisch mit Indigo, denn sie giebt dieselben Reaktionen. Was das Pigment des bac. cyanogenes betrifft, so besteht das Charakteristische der „blauen Milch“ (wie bei Reiset[3]) gut beschrieben ist) in dem Auftreten einer rein blauen Farbe, die bald die ganze Oberfläche der Milch bedeckt, bald in einzelnen Flecken oder Ringen auftritt. Dieser Farbstoff ist in den gewöhnlichen Lösungsmitteln unlöslich, wird von Säuren nicht verändert und bekommt durch Alkalien einen rötlichen Ton (Braconnot). Auf sterilisierter Milch gezüchtet, liefert derselbe Bazillus ein graues Pigment, das genau dieselben Eigenschaften hat wie das natürliche, nur zeigt es nie die hierfür charakteristische Farbe, auch nicht nach Einwirkung von Säuren. Der natürliche Farbstoff verlangt also zu seiner Entwickelung ausser dem bac. cyanogenes noch die Mitwirkung des Milchsäurebazillus, durch dessen Säurebildung der graue Farbstoff in blau umschlägt. Gessard hat aber das typische Phänomen experimentell auch dadurch zustande gebracht, dass er Glukose und ein Lactat zu einer Cyanogeneskultur in Milch zusetzte. Da dieser Bazillus die Glukose, nicht aber die Lactose vergährt, so kann er nun durch die bei der Gährung entstehende Säure die Milchsäure des Lactates in Freiheit setzen, und so kommt dann die blaue Färbung zustande.

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VIII. 1894.
2) Centralblatt für Bakteriol. Bd. XVIII. 1895.
3) Comptes rend. de l'Acad. des scs. T. XCVI. 1883.

2. Bedingungen der Pigmentbildung.

Die Farbstoffe der Mikroorganismen werden wahrscheinlich als ungefärbte Körper ausgeschieden. Ihre Bildung hängt von folgenden Faktoren ab, die wir nun der Reihe nach besprechen wollen: Temperatur, Licht, Druck, Reaktion und Zusammensetzung des Nährbodens, Luftzutritt, Wirkung von Antisepticis und Passage durch den Tierkörper.

Temperatur. Das thermische Optimum ist bei den verschiedenen Arten verschieden, liegt aber meist zwischen 20°—25°. Der bac. prodigiosus und verwandte Arten entwickeln sich am besten bei 37°, bilden dann aber kein Pigment. Züchtet man davon Serienkulturen, so erhält man ungefärbte Rassen, die wenig beständig sind. Wenn man dieselben mehrmals 5 Minuten lang auf 50° erhitzt, so können sie nachher für längere Zeit überhaupt keinen Farbstoff mehr bilden — unter günstigen Entwickelungsbedingungen wird zwar anscheinend dieses Vermögen durch selektive Zuchtwahl immer wiedergewonnen. Dieudonné[1]) ist es gelungen, den Prodigiosus an steigende Temperaturen zu gewöhnen, sodass er schliesslich den Farbstoff ausschliesslich bei ca. 37° produzierte. Diese höchst merkwürdige Anpassung kommt auch zuweilen spontan vor. So bildet der Bazillus von Du Bois Saint-Sévrin[2]) sein Pigment nur bei 38°—40°. Aehnliche Resultate erhielt Dieudonné beim bac. fluorescens putidus. Bei 22°, seinem gewöhnlichen thermischen Optimum, gedeiht er üppig und bildet auch den Farbstoff. Bei 35° wächst er langsamer und bleibt ungefärbt. Nach 18 Uebertragungen bei 35° erhält man kräftige, pigmentierte Kolonien. Lässt man nun den Bazillus wieder bei 22° wachsen, so wächst er spärlich und bleibt farblos.

Noch mehrere chromogene Bakterien verhalten sich wie die eben geschilderten. Andere ziehen die Brutschranktemperatur vor, so z. B. der bac. pyocyaneus.

Licht. Die meisten hierhergehörigen Mikroorganismen vertragen eine mässige Belichtung gut. Nach Prove bildet der bac. ochroleucus sein Pigment nur bei Lichtzutritt. Direktes Sonnenlicht entfärbt den roten Kieler Bazillus (Laurent)[3]).

---

1) Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte. IX. 1894.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VIII. 1894.

3) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. IV. 1890.

Druck. Wenn der b. pyocyaneus unter Kohlensäure einem Drucke von 50 Atmosphären ausgesetzt wird, so kann er nachher keinen Farbstoff mehr bilden (d'Arsonval und Charrin)[1].

Reaktion. Alkalescenz ist meist hinderlich, neutrale oder leicht saure Reaktion förderlich. Wenn der bac. prodigiosus fortgesetzt auf sehr alkalischen Nährböden gezüchtet wird, namentlich bei 37°, so wird er farblos. Der bac. pyocyaneus hingegen und die fluorescierenden Mikroorganismen verlangen eine alkalische Reaktion. Es lassen sich also in dieser Hinsicht keine allgemeinen Regeln aufstellen.

Zusammensetzung der Nährböden. Zu reiche Nährböden taugen gewöhnlich nicht, und stärkehaltige sind für die Farbstoffbildung am günstigsten. Daher kommt es, dass so viele dieser Mikroorganismen in Gelatine farblose, auf Kartoffeln dagegen prächtig gefärbte Kolonien bilden. Wenn man den bac. janthinus mittelst Gelatineplatten aus dem Wasser isoliert, so ist es unmöglich die Kulturen dieses Organismus von andern zu unterscheiden. Bei Uebertragung auf Kartoffeln tritt aber sofort das charakteristische Pigment auf (Migula)[2].

Die Bildung des grünen phosphorescierenden Farbstoffes wird durch Phosphatzusatz (Gessard), sowie durch Magnesia und Kali (Thumm) sehr begünstigt. Wir kommen auf diesen Punkt noch weiter unten zurück.

Durchlüftung. Ohne Luftzutritt tritt keine Farbstoffbildung ein, ausser bei spirillium rubrum, bac. rubellus und diplococcus pyogenes (orangefarbenes Pigment). Alle drei wachsen übrigens auch bei Sauerstoffzutritt gut. Vielleicht ist in diesen 3 Fällen das Pigment sehr leicht oxydierbar, daher nur im luftleeren Raum oder in indifferenten Gasen beständig.

Antiseptica. Zusatz derselben zum Nährboden kann farblose Rassen erzeugen (bac. prodigiosus, bac. pyocyaneus). Schottelius[3]) hat farblose Rassen gezüchtet, indem er systematisch ganz alte, farblos gewordene Kulturen des bac. prodigiosus überimpfte. Man muss annehmen, dass dies mit den alkalischen und antiseptischen Körpern zusammenhängt, die der Bazillus selbst produziert.

---

1) Comptes rend. d. l'Acad. d. Scs. 1894.

2) System der Bakterien. 1897.

3) Festschrift für A. von Kölliker. 1887.

Passage durch den Tierkörper. Davon soll weiter unten die Rede sein.

3. Natürliche und künstliche Züchtung von neuen Rassen.

Verlust der chromogenen Eigenschaft. Die Mikroorganismen, welche nur eine einzige Farbe erzeugen, verwandeln sich mitunter im Laufe der Zeit in ungefärbte Rassen. Dies kommt häufig beim bac. prodigiosus und bac. violaceus vor; es findet sich bei den fluorescierenden Arten seltener, und ist bei den meisten lipochromen Organismen beinahe eine Ausnahme. Uebrigens muss man hierbei scharf zwischen Umbildung der Art und derjenigen der Individuen unterscheiden. Letztere ist etwas ganz Gewöhnliches, z. B. beim bac. prodigiosus und beim bac. violaceus; um sich hiervon zu überzeugen, braucht man nur einige Isolierungen vorzunehmen: man wird dann leicht inmitten von pigmentierten Kolonien einige farblose entdecken können.

Experimentell kann man, wie vorhin ausgeführt wurde, farblose Arten durch Veränderung der Temperatur, der Reaktion des Nährbodens etc. züchten.

Bakterien, die zwei oder mehrere Pigmente bilden, können in verschiedener Weise künstlich verändert werden. Beim Nachweis dieser Thatsache halten wir uns wieder an die Untersuchungen von Gessard[1]) über den bac. cyanogenes und den bac. pyocyaneus.

Rassen des Bazillus der „blauen Milch". Dieser Bazillus bildet, wie erwähnt, in der Milch ein graues Pigment; in Bouillon daneben noch einen fluorescierenden grünen Farbstoff und im Eieralbumin nur den fluorescierenden Farbstoff. Durch fortgesetzte Züchtung auf Albumin erhält man eine Varietät, die bei Uebertragung auf Bouillon nur noch das graue Pigment produziert. Wenn man die normale Rasse erwärmt, so bildet sie nachher in Bouillon ausschliesslich den fluorescierenden Farbstoff. Durch weiteres Erhitzen dieser Art verliert sie auch noch diese Eigenschaft.

Rassen des bac. pyocyaneus. Die Varietäten sind hier noch komplizierter. Die normale Art (Gessard's Rasse A) bildet in Bouillon das Pyocyanin und den grünen fluorescierenden Farbstoff, auf Albumin letzteren ausschliesslich; auf

1) Annales de l'Institut Pasteur. 1890. 1891. 1892.

glycerinhaltigem Agar-Agar liefert sie Pyocyanin und das grüne, nicht fluorescierende Pigment; in pepton- und glukosehaltigem Wasser nur das letztere. Züchtet man die Rasse A ein Jahr lang auf Albumin, wo sie also nur das fluorescierende Grün liefert, so erhält man die Rasse P, die in Bouillon nur Pyocyanin zu bilden vermag. Erhitzt man die Rasse A 5 Minuten lang auf 57°, oder lässt man sie einmal durch den Kaninchenkörper passieren, so erhält man die Rasse F, die in Bouillon nur Fluorescin zu liefern vermag. Wird nun endlich die Rasse F sei es erhitzt, sei es auf Kaninchen überimpft, so ergiebt sich die unpigmentierte Rasse S. Durch Züchtung der Rassen F oder S auf glycerinhaltigem Agar-Agar, erhält man wieder die Rasse A. Ihre besonderen Eigenthümlichkeiten treten also nur in Bouillonkulturen auf. Uebrigens lassen sich alle diese Veränderungen nicht mit jeder beliebigen Art von Pyocyaneus in derselben Weise durchführen, wie mit der von Gessard benutzten Varietät.

Rückkehr der Fähigkeit Farbstoffe zu bilden. Wie Glycerinagar auf den bac. pyocyaneus, so wirken stärkehaltige Nährböden auf verschiedene andere farbstoffbildende Bakterien (bac. prodigiosus, bac. violaceus). Wenn sie vorher das Vermögen, Farbstoffe zu bilden, verloren hatten, so kehrt es nach einigen Passagen auf diesen Nährböden zurück, und zwar um so langsamer, je länger die Farblosigkeit bereits bestand. Auch muss man dann noch eine Anzahl von Kulturen auf Kartoffeln anlegen, wenn sich das Pigment auch auf reicheren Nährböden, wie Gelatine und Agar-Agar, bilden soll.

Pigmentvarietäten. Bei manchen Mikroorganismen findet man in derselben Kultur gleichzeitig verschieden gefärbte Kolonien neben ungefärbten. So kommt der Staphylococcus gewöhnlich als albus, aureus und citreus vor, die sich alle drei nur durch ihre Färbung unterscheiden; sie differieren nicht in ihren pathogenen Eigenschaften, und man kann die verschiedenen Arten gleichzeitig aus demselben Eiter isolieren. Neumann giebt an, dass unter seinen Augen der aureus sich bald in albus, bald in citreus verwandelte, bald endlich eine rosa Färbung annahm. Mehrere Kolonien der letzteren Art kehrten dann wieder zur goldgelben Färbung zurück. Bei andern pigmentierten Bakterien hat derselbe Autor ähnliche Veränderungen beobachtet. Der Fall liegt also anders als beim bac. cyanogenes und bac. pyocyaneus, denn hier handelt

es sich um Modifikation ein- und desselben Pigments. Dasselbe sieht je nach den Umständen verschieden aus, hat aber offenbar immer eine ähnliche chemische Zusammensetzung.

Chlorophyll und Bakteriopurpurin. Zum Schluss sei noch erwähnt, dass einige Mikroorganismen auch Chlorophyll und zahlreiche andere im Innern Bakteriopurpurin besitzen.

Dieses Chlorophyll ist wenig untersucht. Wenn man, wie Engelmann[1]) angiebt, das bact. chlorinum belichtet, so entwickelt es Sauerstoff, der gewisse mit ihm zusammenlebende, sehr luftbegierige Spirillen anlockt.

Nach demselben Autor bildet sich das Bakteriopurpurin nur bei Lichtzutritt, was Winogradsky bestreitet. Dass dieser Körper, wie behauptet wurde, CO_2 zerlegen könne, sei nicht bewiesen. Die Substanz ist jedenfalls sehr leicht oxydierbar. Denn Purpurbakterien färben sich lebhaft in H_2S-haltigem Wasser, werden aber immer blasser, je mehr der H_2S durch Luft verdrängt wird. Nach Winogradsky dient das Pigment der Schwefelbakterien nur dazu, den Sauerstoff zu assimilieren, den ihnen die grünen Algen liefern.

IV. Fortbewegung und Sensibilität.

Beweglichkeit. Nur die mit Cilien bewaffneten Bakterien können sich fortbewegen. Wegen dieser Beweglichkeit hatte man sie früher mit Infusorien verwechselt. Wenn man eine sich selbst überlassene Maceration untersucht, kann man die verschiedensten Bewegungen der darin vorkommenden Organismen beobachten. Einige fahren rasch durch das Gesichtsfeld, bei andern sieht man nur sanfte, wellenförmige Bewegungen. Manche kommen und gehen, machen halt und verschwinden wieder; mehrere sind nur in einer Art von zitternder Bewegung begriffen, einige drehen sich um ihre eigene Achse; die spiraligen Formen machen korkzieherartige Bewegungen. Es gelingt aber doch, die Bewegungen bei genauerem Zusehen zu analysieren, wenn sie nicht allzu rasch sind. Es lässt sich dabei die Fortbewegung von der Bewegung an Ort und Stelle unterscheiden. Bei den grossen Spirillen kommt die Fortbewegung durch Rotation um die Längsachse zustande. Dies lässt sich genau verfolgen, wenn

1) Pflüger's Archiv. Bd. XLII.

man gewisse Granula im Protoplasma oder mechanisch an der Zelle anhaftende Körperchen während der Bewegung im Auge behält. Die Bewegung setzt sich von dem Ende der Cilien aus, auf die Basis derselben und von hier auf den Körper des Bazillus fort. Die Bewegung ist, nach Migula, welcher einige grosse Spirillen beobachtete, schraubenförmig, und nicht wellenförmig.

Die Bewegung in situ kann man vorzüglich bei solchen Bazillen verfolgen, deren ganzer Körper mit Cilien bedeckt ist. Sie sind aber zu klein, als dass man die Bewegung analysieren könnte.

Migula sah auch ganze Paquete von Sarcinen sich um sich selbst drehen.

Beggiatoa hat zwar keine Flagella, kann sich aber trotzdem wie die Oscillarien fortbewegen, indem sie an der Oberfläche von Flüssigkeiten oder verschiedener fester Körper hinkriecht.

Umstände, welche die Beweglichkeit beeinflussen. Wie alle übrigen Funktionen, so hängt auch die Beweglichkeit der Mikroorganismen von den umgebenden Bedingungen ab. Sauerstoff, der unentbehrlich ist für die Bewegung der Aërobien, hemmt diejenigen der Anaërobien. In der Nähe der Grenze der eben noch erträglichen Temperaturen werden alle Bakterien unbeweglich. Nach Engelmann[1]) bewegt sich bact. photometricum (eine Varietät von bact. chromatium) nur im Lichte, was indessen von Winogradsky bestritten wird. Bringt man Mikroorganismen in concentrierte Salzlösungen, so hört die Bewegung auf, fängt aber nach Verdünnung der Lösung wieder von neuem an; doch können sie auch, wenn die Concentration nicht allzu stark ist, sich allmählich daran gewöhnen und dann wieder beweglich werden. Die Salze wirken hierbei nicht nur durch Wasserentziehung, denn verschiedene isotonische Lösungen verhalten sich nicht gleich, wie Wladimiroff[2]) bewiesen hat. Antiseptica vernichten die Beweglichkeit in verschiedenen Dosen, je nach ihrer eignen Beschaffenheit und derjenigen des Bakteriums. Die Wirkung der Agglutinine soll später betrachtet werden.

---

1) Pflüger's Archiv. Bd. XLII. 1888. — cf. auch Botanische Zeitung. 1887. 1888.

2) Zeitschrift f. Hygiene. Bd. X.

Verlust der Beweglichkeit. Im Laufe der natürlichen Entwickelung verlieren die Mikroorganismen schneller oder langsamer ihre Beweglichkeit. Subtilis wird bereits vor der Sporulation unbeweglich. Rauschbrandbazillen bewegen sich auch noch nach der Sporenbildung. Für beides könnte man noch viele Parallelfälle anführen.

Manche Arten hören „spontan“ auf Cilien zu bilden: so der oben erwähnte Choleravibrio. Bei den Colibazillen findet man neben den beweglichen Arten oft auch unbewegliche, so namentlich auch im Intestinum. Hierbei mag die Aenderung des Nährbodens wohl eine Hauptrolle spielen. Löffler hat aus Kohlrabiaufguss einen Bazillus isoliert, der nur in diesem Medium Flagella bildet, sie aber auf gewöhnlichen Nährböden sofort verliert. Hohe Temperaturen bringen die Cilien nur vorübergehend zum Verschwinden. Nach Ferrier bilden bac. coli und bac. subtilis jenseits 46° keine Cilien mehr, auf 35° zurückgebracht, setzen sie dieselben aber wieder von neuem an. Erst die Kombination von hoher Temperatur und Antisepticis bringt die Bewegungsorgane dauernd zum Verschwinden. Dies beobachtete Villinger[1]) beim Colibazillus, den er bei 45° in karbolhaltiger Bouillon züchtete.

Sensibilität. Dieselbe lässt sich zweifellos für solche Arten feststellen, die Cilien besitzen. Am bekanntesten ist die Sensibilität gegenüber chemischen Substanzen: die Pfeffersche Chemotaxis[2]). Gewisse Substanzen ziehen die Mikroorganismen an, andere stossen sie ab. Um dies nachzuweisen, braucht man nur einen Tropfen einer Kultur mit der Oeffnung einer Capillarröhre in Verbindung zu bringen, deren anderes Ende geschlossen ist und die im Innern die Substanz enthält, welche man prüfen will. Bald drängen sich die Bakterien um die Oeffnung (positive Chemotaxis), bald entfernen sie sich davon, und die Oeffnung ist von einem hellen, bakterienfreien Hofe umgeben (negative Chemotaxis). Es hat sich aber bis jetzt kein gesetzmässiger Zusammenhang zwischen der Nützlichkeit oder Schädlichkeit einer Substanz für die Bakterien und ihrer chemotaktischen Wirkung auf dieselben nachweisen lassen. Manche Antiseptica locken an, gewisse Nährstoffe garnicht. Im allgemeinen wirken die Kaliumsalze,

---

1) Archiv für Hygiene. XXI. 1894.

2) Pfeffer, Untersuchungen aus dem botanischen Institute zu Tübingen. Bd. I u. II.

Pepton, Asparagin etc. anziehend, Alkohol, zu stark concentrierte Lösungen von Säuren, Alkalien und verschiedenen anderen Substanzen abstossend.

Aërobien suchen den Sauerstoff auf, Anaërobien fliehen ihn. Daher sammeln sich die ersteren im hängenden Tropfen immer an der Peripherie an und zeigen da die lebhaftesten Bewegungen; letztere dagegen halten sich im Centrum des Tropfens auf. Wenn in einer Infusion sauerstoffgierige Mikroorganismen mit grünen Algen zusammenleben, so häufen sich die ersteren um die letzteren herum an und folgen ihnen überall hin, indem sie dieselben wie eine Atmosphäre einhüllen (Engelmann, Verworn).

Engelmann[1]) fand, dass bact. chromatium sich immer auf das Licht hin bewegt. Setzt man plötzlich die Beleuchtung stark herab, so kehren die Mikroorganismen ihre Bewegung sofort um. Wenn man mit dem Mikroskope einen Spektralapparat verbindet, so sieht man, dass sie sich längs der Absorptionsstreifen des Bakteriopurpurins anhäufen, also Strahlen von ihnen zusagender Wellenlänge bevorzugen.

Dass sich gewisse Bakterien aus kälteren Teilen in wärmere begeben, wie Schenk[2]) behauptet, scheint nicht genügend bewiesen. Denn derartige Bewegungen können auch auf Strömungen der Flüssigkeit beruhen, die infolge ungleicher Wärmeverteilung eintreten.

V. Entwickelung und Lebenskraft.

A. Schimmelpilze.

Die Sporen der Mucedineen beginnen in feuchter Umgebung auszukeimen. Hierzu genügt meist schon Wasser, und für die erste Entwickelung ist schon das eigne Reservematerial ausreichend; manchmal sind aber dazu wirkliche Nahrungsstoffe notwendig (mucor mucedo). Zum Auskeimen gehört ferner eine bestimmte Temperatur, die je nach der Art verschieden ist. Für penicillium glaucum liegt das thermische Maximum bei 43°, das Minimum bei 0,5° und das Optimum bei 22°. Ferner gehört dazu der Sauerstoff der Luft. Ausserdem dauert begreiflicherweise das Auskeimen

1) Pflüger's Archiv. Bd. XLII. 1888. — Botan. Zeitung. 1888.

2) Centralbl. f. Bakteriologie. Bd. XIV. 1893. p. 33 ff.

der Conidien um so länger, je älter sie sind oder je mehr sie vorher gelitten haben.

Wie bereits erwähnt, ist die ganze Lebensweise von grösstem Einfluss auf allgemeine Gestalt und Fortpflanzungsart der Schimmelpilze. Unter Wasser vermehren sie sich wie Hefen durch Sprossung, an der Luft dagegen durch äussere Sporen. Letztere bilden sich also nur bei Sauerstoffzutritt und, wie wir gleich zufügen wollen, bei passender Temperatur. Das Licht ist ihrer Bildung nur in mineralischen Nährböden hinderlich, nicht aber in peptonisierten (Elfving)[1].

Die Conidien sind etwas widerstandsfähiger als das Mycel. Trockne Hitze vertragen sie bis zu 120°; feuchte nur bis 60°. Sie bleiben sowohl in trocknem wie in feuchtem Zustande mehrere Jahre lebensfähig, was Duclaux[2]) bei Penicilliumsporen konstatieren konnte, die er 22 Jahre in einem mit Wasserdampf gesättigten, geschlossenen Gefässe aufbewahrt hatte.

B. Hefen.

Das Auskeimen der Ascosporen unterliegt denselben Bedingungen wie die soeben besprochenen Conidien. Später vermehren sich die Blastomyceten bekanntlich durch Sprossung, was für jede neue Zelle im Durchschnitt 40 Minuten dauert (Pasteur). Selten findet gleichzeitig damit auch transversale Teilung statt (Schizosaccharomyces). Nährboden und Durchlüftung beeinflussen mitunter deutlich die Gestalt der Hefepilze; so bildet saccharomyces Pastorianus an der Luft birnförmige und verästelte Glieder, während bei strengem Luftabschluss nur runde und ovale Formen entstehen.

Die Blastomyceten vertragen lange die Inanition; daher haben sie auch geringe Neigung zur Sporenbildung und nur einige Arten bilden sie unter den gewöhnlichen, hierbei herrschenden Bedingungen. Um Ascosporen zu bekommen, muss man junge, kräftige Zellen bei reichlichem Luftzutritt auf porösen, mässig feuchten und nicht nahrhaften Substanzen züchten, wie Kartoffeln, Carotten, Gipsstücken, Porzellan, Fil-

1) Fr. Elfving, Studien über die Einwirkung des Lichtes auf die Pilze. Helsingfors. 1890.

2) Microbiologie. Bd. I. p. 355 ff.

trierpapier. Das thermische Optimum schwankt zwischen 15° und 25°, je nach der Art. Wilde Hefen bilden leichter Sporen als gezüchtete Reinkulturen. Wenn man Saccharomyces pastorianus in gut durchlüftetem Malzaufguss nahe bei der maximalen Temperatur züchtet, bei welcher er eben noch Sporen bildet, so kann man ihn dadurch allmählich asporogen machen.

Die Hefepilze bleiben mitunter sehr lange lebensfähig. Duclaux[1]) beobachtete, dass dies in Malzaufguss bei Luftzutritt nach 22 Jahren noch der Fall war. Gewöhnlich widerstehen Sporen besser als vegetative Zellen, und Trockenheit ist dafür günstiger als Feuchtigkeit. Im letzteren Falle soll die Flüssigkeit ein relativ bedeutendes Volumen und saure Reaktion haben. Sonst greift die Hefe die Albuminoide an und bildet Alkali, das sie tötet (Duclaux).

Man nimmt gewöhnlich an, dass trockne Hitze die Hefen bei ca. 110° und die Sporen bei ca. 115° abtötet (einige Autoren geben allerdings etwas höhere Zahlen an) und dass feuchte Hitze erstere bei ca. 65°, letztere bei ca. 70° vernichtet. Sie können eine Temperatur von —70° 108 Stunden lang und eine solche von —130° 20 Stunden lang aushalten, aber ihre Gährungsfähigkeit erlischt alsdann (Pictet und Young)[2]). Licht ist schädlich, besonders bei höheren Temperaturen. Druck ist unschädlich (bis zu 8000 Atmosphären).

Sie sind zwar sehr empfindlich gegen Antiseptica, aber man kann sie daran gewöhnen. Nach Effront[3]) zeigen an Fluorsalze allmählich gewöhnte Arten ein äusserst energisches Gährungsvermögen, obwohl sie sich dann schlechter entwickeln. Die Angewöhnung an Fluorsalze ist spezifisch, denn die Hefen werden dadurch empfindlicher gegen andere Antiseptica.

Wenn man in einer zuckerhaltigen Flüssigkeit ein ebenso grosses Quantum Hefe aussäet, als Zucker darin enthalten ist, so geht die Gährung noch lange weiter, nachdem aller Zucker verschwunden ist, findet also nunmehr lediglich intracellulär statt. Es tritt dann eine Art von Selbstverdauung

1) Microbiologie. Bd. I. p. 355ff.

2) Comptes rend. de l'Acad. des scs. T. 98.

3) cf. Moniteur scientifique du Dr. Quesneville. 1890. 1891. 1892. 1894.

ein; die Masse erweicht unter Auftreten von Leucin und Tyrosin, den Produkten der Trypsinwirkung. Die Hefe stirbt demnach hier, indem sie sich selbst verzehrt.

C. Bakterien.

a) Entwickelung.

1. Individuelle Entwickelung.

Wir lassen hierbei die Sporenbildung zunächst ausser Betracht. — Die Bakterien entwickeln sich je nach der Art sehr verschieden schnell. Während die Mikroorganismen der Hühnercholera in mehreren Stunden heranreifen, brauchen die Tuberkelbazillen dazu mehrere Wochen. Gewöhnlich entspricht die Energie der Vermehrung dem Grade der Energie der übrigen Funktionen; doch giebt es auch Organismen, die um so schneller wachsen, je schwächer ihre fermentativen oder pathogenen Eigenschaften auftreten.

Wenn man ein Bakterium unter noch so günstigen Bedingungen aussäet, so beginnt nie sofort der Teilungsprozess; das Mittel hierfür, soweit sich ein solches überhaupt angeben lässt, beträgt bei rasch wachsenden Arten 2—3 Stunden. Bei solchen aber, die besonders durch die Ungunst der vorher herrschenden Bedingungen gelitten haben, namentlich bei den Keimen der Luft, kann es monatelang dauern, bis sie sich entwickeln (Miquel). Um eine nahezu sofortige Entwickelung zu bekommen, muss man ganz junge Kulturen zur Aussaat benutzen, die nur 2—3 Stunden alt sind; denn schon 6 Stunden alte zeigen im Vergleich dazu eine merkliche Verzögerung (Müller).

Anfangs läuft eine Teilung in 20—40 Minuten ab, wenigstens bei rasch wachsenden Mikroorganismen. Später dauert es länger. So braucht der Typhoidbazillus in der 8. Stunde nach der Aussaat 30 Minuten zu einer Zellteilung, in der 24. Stunde aber schon 70 Minuten (Müller). Natürlich verlangsamt jeder schädliche Einfluss das Wachstum noch mehr.

Schnell wachsende Bakterien sterben auch bald. Aber alle zur selben Kolonie gehörigen Individuen gehen nicht gleichzeitig zu Grunde, und die Lebenskraft eines einzelnen Individuums ist kein Maassstab für diejenige der Kolonie. Kulturen von Choleravibrionen auf Agar-Agar bleiben bei

37° lange zur Aussaat tauglich. Trotzdem nimmt schon nach 12—20 Stunden die Zahl der Mikroorganismen beständig ab. Nach 2 Tagen sind von 100 Keimen nur noch 7 lebensfähig, nach 3 Tagen nur noch 8 von 1000 (Gottschlich und Weigang)[1]). Bringt man 12—20 Stunden alte Kulturen aus dem Brutschrank in gewöhnliche Temperatur, oder noch besser in den Eisschrank, so bleiben sie länger am Leben. Es tritt dann eben ein latentes Leben an die Stelle von aktivem.

2. Entwickelung der Kolonien.

Wenn man einen einzigen (als lebensfähig vorausgesetzten) Keim auf festem Nährboden aussäet, so entsteht daraus eine mit blossem Auge sichtbare Ablagerung, deren Ausdehnungsmasse bis zu einer je nach der Art des Keimes und den sonstigen Bedingungen variablen Grösse zunehmen. Die so entstandene, festsitzende Kolonie behält länger oder kürzer ihre Lebensfähigkeit, und stirbt sodann dadurch ab, dass die einzelnen Individuen der Reihe nach zu Grunde gehen. Aehnlich ist es in flüssigen Nährböden, nur handelt es sich hier weniger um eine „Kolonie", als um eine Kultur, d. h. um eine Art von diffuser Kolonie.

Wenn man zahlreiche Kolonien auf einen festen Nährboden verteilt, so ist die Menge der entstehenden Ablagerung proportional der Menge der ausgesäeten Keime und der Wachstumsintensität der Art. Ist letztere gering, so wird man immer deutlich von einander geschiedene Kolonien erhalten, so viel Keime man auch anfangs ausgesäet haben mag. Im gegenteiligen Falle fliessen die einzelnen Kolonien rasch zusammen, und die ganze Oberfläche ist bald mit einer Schicht von Bakterien bedeckt. Bringt man zahlreiche Bakterien in einen flüssigen Nährboden, so ist die Entwickelung rascher als wenn man nur einen einzigen Keim aussäet; darum braucht aber die schliessliche Ausbeute nicht notwendig höher zu sein. Dies ist der fundamentale Unterschied zwischen Kulturen auf festen und flüssigen Nährböden. Und zwar hat dies folgenden Grund. Das Wachstum der Bakterien wird schliesslich nicht nur durch die Erschöpfung des Nährbodens gehemmt, sondern noch mehr durch zunehmende Anhäufung von schädlichen Substanzen, die durch Sekretion,

1) Zeitschrift für Hygiene und Inf. Bd. XX.

Exkretion und Gährung entstehen und zuletzt die Vermehrung der Bakterien hemmen müssen. Nun diffundieren aber diese Körper natürlich viel langsamer in die Tiefe des festen Nährbodens, als in die Flüssigkeiten hinein. Daraus folgt, dass Kulturen auf festen Nährböden viel später als die andern das natürliche Ende erreichen müssen, bei welchem das aktive Leben dem latenten Platz macht.

Auf die Unterschiede im äusseren Aussehen der Kulturen auf festen und flüssigen Nährböden können wir hier nicht näher eingehen, sondern müssen uns mit folgenden Bemerkungen begnügen. In Flüssigkeiten sind die Kulturen mehr oder weniger üppig; die Nährlösung kann sich trüben oder klar bleiben. Die Trübung kann eventuell noch mit einem Niederschlage oder mit Häutchenbildung, dem Anzeigen der Aërobiose, verbunden sein. Doch kommt Häutchen- und Niederschlagbildung auch vor, ohne dass die Flüssigkeit sich trübt. Auf trocknen Nährböden haben die Kolonien meist ein viel charakteristischeres Aussehen; Konsistenz, Grösse, Grad des Hervorragens, Beschaffenheit der Oberfläche, der Ränder etc. sind alles wertvolle Merkmale für die Identifizierung der Art. Und wenn der Nährboden gleichzeitig von den proteolytischen Enzymen aufgelöst werden kann, wie dies bei serum- und gelatinehältigen Nährböden der Fall ist, so gewinnen wir in der event. Verflüssigung noch ein weiteres diagnostisches Hülfsmittel.

Die Lebensfähigkeit der Kolonien ist nicht konstant, sondern schwankt je nach der Art und den begleitenden Umständen. Sporenhaltige Bakterien können jahrelang ausdauern. Duclaux[1]) fand Kulturen von Tyrothrix noch nach 17 bis 20 Jahren am Leben. Wenn aber Bakterien ohne Sporen 10—14 Jahre lebenfähig bleiben (Duclaux), so ist das eine Ausnahme. Man kann in dieser Hinsicht keine bestimmten Zahlenangaben machen, denn neben solchen, die nach wenigen Tagen zu Grunde gehen, giebt es solche, die ganz gut 1 bis 5 Jahre widerstandsfähig bleiben.

3. Bildung und Auskeimung der Sporen. Asporogene Arten.

Man hat viel über die inneren Ursachen der Sporenbildung gestritten. Der Vorgang ist aber in seinen Grundlinien

1) Duclaux, Microbiologie. T. I. p. 355ff.

doch wohl leicht verständlich. Eine der Sporenbildung nicht fähige Art geht unter denselben Bedingungen aus dem Stadium des aktiven in dasjenige des latenten Lebens über, unter denen eine sporenbildende Art aus der vegetativen Form (aus der „Faden- oder Mycelform“, wie man nach Analogie der Schimmelpilze zu sagen pflegt) in die Dauerform sich umbildet. Hierbei sind die Erschöpfung des Nährbodens und Auftreten von schädlichen Substanzen die einflussreichsten Faktoren. Wenn man Milzbrandbakterien kurz vor dem Beginne der Sporenbildung immer wieder von neuem auf frische Nährböden überträgt, so kommt es überhaupt nicht zur Sporenbildung (Pasteur)[1]; bringt man dagegen ganze Milzbrandfäden in destilliertes Wasser oder eine Salzlösung, so treten die Sporen schon nach 10—20 Stunden auf (Schreiber)[2].

Was den andern Punkt betrifft, so kann man beobachten, dass eine bereits in der Sporenbildung begriffene Milzbrandkultur damit aufhört und zur Fadenpilzbildung sofort wieder zurückkehrt, wenn man sie mit Wasser verdünnt (Migula)[3]. Die beiden eben erwähnten Beispiele geben zwar eine genügende vorläufige Orientierung, im übrigen aber bedarf das Phänomen der Sporenbildung noch sehr der weiteren Untersuchung. Bei den Protozoen scheint die Sporulation ein ausschliesslich sexueller Akt zu sein. Für eine ähnliche Auffassung in der Physiologie der Bakterien hat sich freilich bis jetzt noch kein Anhaltspunkt finden lassen.

Die Bedingungen der Sporenbildung haben viel engere Grenzen als die einfache Teilung der betr. Bakterien und hängen vom Nährboden und den äusseren Bedingungen ab. Nach der gewöhnlichen Angabe sind arme Nährböden günstig und reiche hinderlich. Dies ist nicht richtig. Die Sporen erscheinen im ersten Falle früher, aber viel spärlicher als im zweiten Falle (Schreiber)[2]. Es bleibt nämlich immer bei der Sporenbildung eine beträchtliche Anzahl von Fäden steril; und die Zahl der letzteren nimmt bei ungünstigen Bedingungen zu. Nach Migula[3]) bilden gewisse Mikroorganismen ihre Dauerformen nur in ganz bestimmten Nährböden, bei bac. lactis cyanogenes z. B. und mehreren fluorescieren-

1) Comptes rend. de l'Acad. d. sciences. 1877. 1878.

2) Centralblatt für Bakter.. Bd. XX. 1896. p. 353-374 u. p. 429-437.

3) Migula, System der Bakterien. Bd. I. 1897.

den Wasserbazillen erscheinen die Sporen nur in Eibisch- und Quittenschleim, bei andern Arten nur auf einem dieser beiden Nährböden. Endlich findet die Sporulation auch nur zwischen engen Temperaturgrenzen statt. Während die Milzbrandbazillen zwischen 12—45° zu wachsen vermögen, können sie Sporen nur von 14° an (Schreiber)[1]) bis 42° (Pasteur)[2]) bilden. Das Optimum liegt bei 40°.

Bei den Aërobien ist der Sauerstoff für die Sporenbildung notwendig, und systematische Züchtung bei Luftabschluss erzeugt nur asporogene Arten (Pasteur).

Wir kennen also jetzt 2 Wege asporogene Generationen zu erzeugen: einmal indem man ganz junge Kulturen immer wieder überpflanzt oder indem man die Luft abschliesst. Chamberland und Roux[3]) haben bewiesen, dass man den Mikroorganismen die Fähigkeit Sporen zu bilden ganz rauben kann. Wenn Milzbrandbazillen 8 Tage lang auf Nährböden gezüchtet werden, die 0,05 pCt. Kaliumbichromat enthalten, so werden sie asporogen, ebenso in phenolhaltiger Bouillon oder in sauer reagierender Gelatine (Roux[4]), Behring)[5]). Auch kann man den gleichen Zweck durch wiederholte Aussaat bei 42° erreichen (Phisalix)[6]), oder man kann mehrere dieser Methoden kombinieren, wobei sich als Ausgangsmaterial besonders die Pasteur'sche Milzbrandvaccine No. I empfiehlt (Surmont et Arnould)[7]).

Auf alten Gelatinekulturen wird der Milzbrandbazillus mitunter von selbst asporogen (Lehmann)[8]). Das muss wohl auch in der Natur vorkommen, denn die im Boden, im Wasser etc. oft gefundenen sporenlosen, als „Pseudomilzbrandbazillen" beschriebenen Arten sind wohl nur solche, die ihre Virulenz und die Fähigkeit Sporen zu bilden verloren haben.

---

1) Centralbl. f. Bakter. Bd. XX. 1896. p. 353-374 u. p. 429-437.

2) Comptes rendus de l'Acad. d. sciences. 1877. 1878.

3) Comptes rendus de l'Acad. des scs. 1883.

4) Annales de l'Inst. Pasteur. Bd. IV. 1890.

5) Zeitschr. f. Hygiene etc. Bd. VI u. VII. 1888.

6) Le Bulletin médical. 1892. — La Semaine médic. 1892.

7) Annales de l'Inst. Pasteur. VIII. 1894.

8) Lehmann, Ueber einige Bedingungen der Sporenbildung beim Milzbrand. Sitzungsber. der phys.-mediz. Gesellschaft zu Würzburg. 1890. cf. auch: Ueber Sporenbildung bei Milzbrand. Münchener med. Wochenschr. 1887.

Aehnliche Varietäten giebt es ja auch bei Rauschbrand- und Sephthämiebazillen.

Bis jetzt ist es nicht gelungen asporogene Arten wieder zur Sporenbildung zu bringen. Vielleicht kann hierbei der eben erwähnte Migula'sche Pflanzenschleim weiter helfen.

Manche Sporen können schon in destilliertem Wasser auskeimen. Meist gehört aber eine geeignete Nährflüssigkeit und eine passende Temperatur dazu. Merkwürdiger Weise können in Nährmedien, in denen die Sporen nicht auszukeimen vermögen, mitunter die entsprechenden vegetativen Formen sich gut weiterentwickeln (cf. unten das Beispiel der belichteten Bouillon). Was die Temperatur betrifft, so keimt nach Schreiber[1]) die Milzbrandspore bei 12° in 6 Tagen aus; bei 20° in 24 Stunden; bei 30° in 12 Stunden; bei 34° in 10 Stunden; bei 40° in 8 Stunden; bei 45° in 15 Stunden.

4. Morphologische Veränderungen der Bakterien.

Vom Pleomorphismus war schon die Rede. Manche Arten zeigen unter normalen Entwickelungsbedingungen so verschiedenerlei Formen, dass man unreine Kulturen vor sich zu haben glaubt (Hühnercholerabazillen, Bazillen der Hogcholera, Vibrio von Finkler-Prior, Pneumobazillen). Dies ist immer bei den Streptotricheen der Fall, bei denen man Kokken, kurze und lange Bazillen, einfache und verzweigte Fäden als aufeinander folgende Entwickelungsstadien gleichzeitig vorfindet. Andererseits sieht man bei mehreren Bazillen, z. B. bei Diphtherie- und Rotzbazillen, besonders in alten Kulturen Formen, die dem Typus Oospora gleichen. Von dem Tuberkelbazillus war in dieser Hinsicht schon die Rede (s. o. p. 9), ebenso von der Thatsache, dass die Wurzelbakterien alle zwischen Bazillen mit Endosporen und Streptothrixform in der Mitte liegenden morphologischen Bilder aufweisen (Mazé)[2]).

Die Hauptursachen der Veränderungen sind folgende:

Temperatur. Je mehr wir uns dem thermischem Maximum und Minimum nähern, desto mehr verändern sich die morphologischen Charaktere. Das bact. aceti bildet bei 37° Ketten von kurzen Bazillen, die fast wie Kokken aussehen und in der Mitte eine Einschnürung zeigen. Je höher

---

1) Centralblatt für Bakter. Bd. XX. 1896.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XII. 1898. p. 128 ff.

die Temperatur steigt, desto länger werden die Formen, und schliesslich findet man geradezu Fäden von Peitschenform. Bei fallender Temperatur schwellen die einzelnen Glieder immer mehr an und gewinnen zuletzt ein monströses Volumen und Aussehen, gleich Schläuchen, Keulen, Citronen etc. (Involutionsformen). Beide Formen, die fadenförmigen sowohl wie die monströsen, nehmen bei 37° wieder ganz normales Aussehen an (Hansen)[1]. Eine bessere Illustrierung der Wärmewirkung kennen wir nicht (Fig. 18).



Fig. 18. — Pleomorphismus des bacterium aceti (Hansen).

Einfluss des Nährbodens. Züchtet man Schweinerotlaufbazillen in einer Mischung von Bouillon und Serum zu gleichen Teilen, so nehmen dieselben schliesslich Streptothrixformen an (Kitt)[2]. Der Milzbrandbazillus bildet in Flüssigkeiten Fäden, auf festen Nährböden kurze Stäbchen; bei anderen Arten ist es umgekehrt (so namentlich bei Hühnercholera).

Reaktion des Nährmediums. Wenn das Wachstum schwierig wird, so nimmt die Grösse der einzelnen Glieder gewöhnlich zu. Bac. pyocyaneus und bac. prodigiosus erscheinen in den von ihnen sehr bevorzugten alkalischen Nährböden als abgerundete Bakterien, in Bouillon dagegen, die 0,05 pCt. Weinsäure enthält, als lang ausgezogene Bazillen und selbst als Spirillen. Wenn nun eine derartige Bouillon durch den Austausch der Nährsubstanzen alkalisch wird, so

1) Meddelelser fra Carlsberg Laboratoriet. Bd. I. 1882. Bd. III. 1891.

2) Kitt, Untersuchungen über den Stäbchenrotlauf der Schweine und dessen Schutzimpfung. Münchener Jahresberichte für 1886—1887.

sieht man wieder die kurzen Formen auftreten. Sorgt man aber für dauernd saure Reaktion, so bleiben die längeren Formen bestehen. Durch fortgesetztes Züchten in weinsäurehältigen Nährböden kann man eine nicht sehr beständige Rasse von lang ausgezogenen Formen erhalten. Will man diese Form beständig machen, so muss man sie mehrmals auf 50° erhitzen und in saurer Bouillon züchten (Wasserzug)[1].

Altern. Das Altern der Kulturen erzeugt regelmässig die Involutionsformen. Durch Untersuchungen von Metschnikoff[2]) wissen wir, dass der Choleravibrio von Angers, der gewöhnlich kurze und dicke Formen besitzt, bei zunehmendem Alter der Kulturen (in peptonisiertem Wasser) immer dünner und dünner wird und sich dabei verlängert. Nach $1^1/_2$ Monaten ist er ganz fadenförmig geworden.

Einfluss von Antisepticis. Nach Guignard und Charrin[3]) nehmen der bac. prodigiosus und bac. pyocyaneus bei Zusatz von Antisepticis zu der betreffenden Kulturflüssigkeit eine gequollene, oder fadenförmige, oder spirillenartige Gestalt an (Fig. 19).

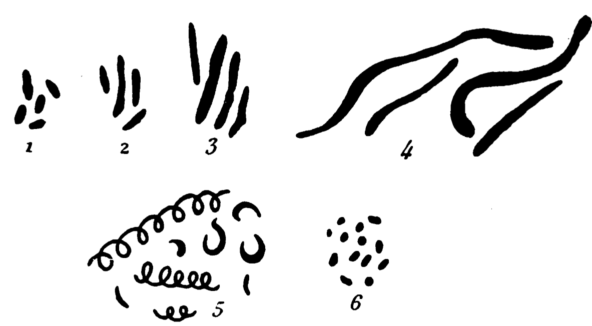


Fig. 19. — Die durch verschiedene Antiseptica beim bac. pyocyaneus hervorgerufenen morphologischen Veränderungen. — 1. Normale Form in gewöhnlicher Bouillon. — 2. Kultur in Bouillon, die 2 pCt. Naphthol enthält. — 3. Kultur in Bouillon, die 4 pCt. Aethylalkohol enthält. — 4. Kultur in Bouillon, die 0,15 pM. Kaliumbichromat enthält. — 5. Kultur in Bouillon, die 0,7 pCt. Borsäure enthält. — 6. Alte Kultur in Bouillon, die 0.1 pCt. Kreosot enthält. — (Nach Guignard et Charrin.)

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. II. 1888.
2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VIII. 1894. H. 5.
3) Comptes rend. de l'Acad. des scs. T. CV. 1887.

Analoge Resultate hat man mit andern Bakterien erhalten.

Passage durch den Tierkörper. Der Choleravibrio von Courbevoie zeigt im Peritoneum des damit infizierten Meerschweinchens bedeutend kürzere Formen, aber die so gezüchtete Rasse ist nicht beständig (Metschnikoff)[1].

b) Absterben.

Wir wollen hierbei zuerst der Reihe nach alle die verschiedenen schädigenden Einflüsse besprechen, um uns dann ein Urteil über ihre Rolle beim natürlichen Tode der Bakterien bilden zu können.

1. Die hauptsächlichen Schädlichkeiten.

Je nach der Kraft und der Dauer der auf Bakterien einwirkenden Schädlichkeiten beobachtet man vorübergehende oder bleibende, partielle oder allgemeine Störungen an ihnen. Bald werden nur das Wachstum oder die verschiedenen anderen Lebensäusserungen etwas gestört, bald fällt die eine oder die andere Funktion ganz aus, sei es nur vorübergehend, sei es dauernd. Oder aber die Schädigung greift tiefer ein und die Entwickelung wird verhindert, um vielleicht späterhin unter günstigen Bedingungen noch einmal von Neuem zu beginnen, oder endlich die Schädigung führt das Absterben herbei.

Wir beschränken uns hier, da wir die früheren Stadien bereits besprochen haben, auf die beiden letzten: Hemmung und Unterdrückung des Lebens der Bakterien. Der genauere Mechanismus des Absterbens ist nicht bekannt. Es handelt sich aber wohl meist dabei um das Phänomen der Wasserentziehung oder um dasjenige der Coagulation — wobei wir von brutalen Zerstörungsarten, wie Verkohlung oder Auflösung absehen.

Plasmolyse. Obwohl hiervon schon an verschiedenen Stellen die Rede war, wollen wir doch hier noch auf einige Einzelheiten dieser vornehmsten Schädlichkeit etwas näher eingehen. Taucht man Bakterien in concentrierte Salzlösungen, so zieht sich bald die Zelle im Ganzen zusammen; dann rückt der Zellinhalt von der Zellwand ab und schrumpft zu-

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VIII. 1894. H. 5.

sammen. Wenn die Concentration nicht zu stark ist, kann sich der Mikroorganismus allmählich mit der umgebenden Flüssigkeit in osmotisches Gleichgewicht setzen und bekommt dann wieder normales Aussehen. Noch schneller tritt dies ein, wenn man die Lösung verdünnt. Ueberschreitet aber die aufgelöste Salzmenge eine gewise Grenze, so tritt der Tod ein. Die Versuche von Forster[1]), Freytag[2]) und von Stadler[3]) beweisen, dass die verschiedenen Bakterien der Kochsalzwirkung sehr ungleichen Widerstand entgegensetzen. Gewöhnlich dauert es aber ziemlich lange, bis unheilbare Schädigungen eingetreten sind.

Die Cilien sind der Plasmolyse wenig zugänglich, die Sporen überhaupt garnicht. Dies erklärt sich daraus, dass beide Gebilde sehr wasserarm sind und dass die Sporen ausserdem noch eine dicke Membran besitzen.

Ob auch die entgegengesetzten osmotischen Störungen vorkommen, wobei also eine entsprechende Quellung des Plasmas durch Flüssigkeitsaufnahme stattfinden müsste, ist nicht sicher bekannt. Der schädliche Einfluss des destillierten Wassers auf viele Bakterien scheint dafür zu sprechen, aber direkt beweisende Versuche fehlen.

Austrocknung. Sie bringt ähnliche Erscheinungen hervor wie Plasmolyse. Die vegetativen Formen werden je nach Art und Nährboden in verschiedener Weise davon angegriffen. Germano[4]) unterscheidet dabei 3 Arten: sehr empfindliche Arten (Choleravibrionen, Pestbazillen, Typhoidbazillen); solche von mittlerer Empfindlichkeit (Streptokokken, Pneumokokken, Diphtheriebazillen), und wenig empfindliche (Staphylokokken, Tuberkelbazillen). Die Mikroorganismen erhalten sich nach diesen Ermittelungen um so besser, je weniger vollständig die Austrocknung war. Am gefährlichsten ist trockner, luftleerer Raum. Auf Stoffen getrocknete Kulturen gehen langsamer zu Grunde, als solche auf Objektträgern. Im ersteren Falle finden sie also einen relativen Schutz. Aehnlich ist es auch in albuminreichen Nährböden,

---

1) Forster, Over de inwerking van keukenzoud op het leven van bacterien. Nederl. Tijdschr. 1889. -- Vergl. auch: Münchener mediz. Wochenschr. 1889. p. 470.

2) Archiv f. Hygiene. Bd. XI.

3) Archiv f. Hygiene. Bd. XXXV.

4) Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XXIV. XXV.

wie es tierische Gewebe und Flüssigkeiten sind. Denn, wie Momont[1]) bewiesen hat, halten sich Bakterien 45—60 Tage in getrocknetem Blute, während sie in genau so behandelten Kulturen schon nach 8—21 Tagen sterben. Uebrigens liegt hierbei die Sache nicht so ganz einfach, denn die Bakterien sind im Blute nur dann widerstandsfähiger als sonst, wenn sie sich vorher darin entwickelt haben, und eine Kultur gewinnt durch nachträglichen Zusatz von 50 pCt. Serum durchaus nicht an Widerstandskraft. Bei der Erklärung dieser Erscheinung müssen wir wiederholt darauf hinweisen, dass sich eben das ganze Wesen der Mikroorganismen unter der Einwirkung des Nährbodens, in dem sie wachsen, verändert. Speziell bei dem Milzbrandbazillus trägt auch die muköse Scheide, die ihn bei Lebzeiten umgiebt, viel dazu bei, ihn widerstandskräftiger zu machen.

Getrocknete Sporen bleiben sehr lange entwickelungsfähig. Miquel konnte in Staub und Erdepartikelchen, die er vor Luft und Licht geschützt aufbewahrt hatte, noch nach 16—17 Jahren Auskeimen beobachten.

Temperatur. Trockne Hitze tötet Fadenbakterien bei ca. 80°, wobei man indessen zwischen Kulturen und tierischen Körpersäften unterscheiden muss. Während getrocknete Milzbrandkulturen schon durch $^1/_2$—1stündiges Erhitzen auf 75—86° getötet werden, verträgt Milzbrandblut noch 92° $1^1/_2$ Stunden lang (Momont)[1]). Die Sporen werden bei 140° erst in 3 Stunden sicher getötet, oder bei 180° in $^1/_2$ Stunde oder bei 200° in 5 Minuten (Cambier)[2]). Die Spore bleibt also so lange am Leben, bis überhaupt alle organische Materie sich zu zersetzen und verkohlt zu werden anfängt.

Feuchte Hitze zerstört die vegetativen Formen im Durchschnitt schon bei 55—58°, wobei man je nach Zahl der Keime und Art des Nährbodens länger oder kürzer erhitzen muss. Die Sporen sind auch hier wieder weniger empfindlich. So vertragen Milzbrandsporen 10 Minuten lang eine Temperatur von 95°, sterben aber schon nach 2—4 Minuten langem Kochen ab. Der Wasserdampf tötet sie in 5 Stunden bei 100°, in 1 Stunde bei 105°, in $^1/_2$ Stunde bei 107° und in $^1/_4$ Stunde bei 110° (Miquel und Lattraye)[3]). Nach

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VI. 1892.

2) Annales de Micrographie. T. VIII. No. 2.

3) Annales de Micrographie. T. VII. 1895.

Vaillard und Besson[1]) vertragen die Sporen des „Kartoffelbazillus“ Wasserdampf von 120° zehn Minuten lang. Feuchte Hitze coaguliert das Protoplasma, aber viel langsamer dasjenige der Sporen als das der vegetativen Formen, da das erstere viel wasserärmer ist. Daher erfordern eben die Sporen längere Zeit und höhere Temperatur, bis das Wasser in das Innere des Protoplasmas eingedrungen ist. Erhitzt man die Sporen in saurem Nährboden, so können sie sich nachher nicht mehr entwickeln, auch wenn ihr Protoplasma nicht zerstört ist (Pasteur). Die Gegenwart von Colloiden, die der Osmose wenig zugänglich sind, verzögert die Zerstörung der Sporen (Duclaux)[2]).

Die Kälte ist ein ausgezeichnetes Konservierungsmittel. Verschiedene Bakterien vertragen Temperaturen von —87,5° eine Stunde lang. Die Sporen des bac. subtilis und des Milzbrandbazillus sind nach 108 Stunden bei —70° und nach 20 Stunden bei —130° noch unversehrt (Pictet und Young)[3]).

Licht. Diffuses Licht ist wenig wirksam. Es kommt also für uns in erster Linie direktes Sonnenlicht in Betracht, wobei die violetten und ultravioletten Strahlen besonders energisch wirken.

Wenn man die Lichtwirkung studiert, so muss man zunächst die Veränderungen berücksichtigen, die dasselbe in den Nährböden hervorruft. Es entstehen dadurch gewöhnlich antiseptische Körper (Ozon, Wasserstoffsuperoxyd und Formaldehyd) und es werden Säuren gebildet. In Bouillon, die 3—4 Stunden belichtet ist, können Milzbrandsporen nicht mehr auskeimen, aber Fäden sich noch weiter entwickeln, die man z. B. mit infiziertem Blute hineingebracht hat.

Auch hierbei sind wieder Kulturen empfindlicher als die Körpersäfte. Ferner ist Belichtung bei Luftzutritt gefährlicher, als bei Luftabschluss. Setzt man ausgetrocknete Milzbrandkulturen dem Sonnenschein aus, so gehen sie in 5 bis $5\frac{1}{2}$ Stunden bei Luftzutritt und in $6\frac{1}{2}$ Stunden im luftleeren Raume zu Grunde. Trocknes Milzbrandblut widersteht 8 Stunden lang der vereinten Wirkung von Licht und Luft, feuchtes dagegen 12—14 Stunden (Momont)[4]).

1) Annales de l'Inst. Pasteur. Bd. VIII. 1894.

2) Comptes rend. d. l'Acad. d. Scs. T. 103. 1886. T. 104.

3) Comptes rend. d. l'Acad. d. Scs. B. 98.

4) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VI. 1892.

Trockne Milzbrandsporen widerstehen der Belichtung bei Luftzutritt 100 Stunden lang; in Wasser verrührt dagegen nur 44 Stunden; schliesst man im letzteren Falle die Luft ab, so widerstehen sie 100 Stunden.

Elektricität. Sie scheint recht gleichgültig zu sein. Die allenthalben zitierten positiven Angaben sind von zweifelhaftem Werte. Nicht besser steht es mit der Shock-Wirkung und mechanischer Erschütterung.

Druck. Komprimierter Sauerstoff. Im allgemeinen gewöhnen sich Bakterien leicht an hohe Drucke, wobei allerdings die einzelnen Arten sich verschieden verhalten. Sauerstoff tötet bei 8 Atmosphären Milzbrandblut (P. Bert)[1]). Milzbrandsporen dagegen sind nach 21tägigem Drucke von 10—12 Atmosphären Sauerstoff noch völlig entwickelungsfähig.

Durchlüftung. Die Entwickelung der Anaërobien wird dadurch aufgehoben; aber auch die Aërobien leiden bei gewöhnlicher Temperatur allmählich darunter, und um so schneller, je höhere Temperatur man gleichzeitig anwendet. Milzbrandblut wird bei 33° erst in 50 Tagen angegriffen, dagegen bei 70° schon in 66 Stunden. Unter Luftabschluss bleibt dasselbe bei 33° 60 Tage lang unverändert und bei 70° 165 Stunden lang (Momont)[2]).

Antiseptica. Eine Definition dieses Wortes ist wohl überflüssig. Die Antiseptica wirken teils durch chemische Zerstörung, teils durch Coagulation der Bakterien. Je nach Umständen können sie das Leben zeitweilig hemmen oder ganz aufheben. Es kommt dabei auf die Art des Antisepticums an, seine Concentration, die Dauer seiner Wirkung, ferner in welcher Form es angewandt wird; wenn es gelöst ist, so ist es wichtig, ob gleichzeitig Substanzen zugegen sind, die seine Wirkung unterstützen oder hemmen; von grosser Bedeutung ist es, bei welcher Temperatur es wirkt; endlich kommt es auf die Art der Kultur (oder der pathologischen Flüssigkeit) an, deren Reichtum an Keimen und die Art ihres Nährbodens. Sporen sind natürlich bedeutend widerstandsfähiger als die vegetativen Formen.

Art, Concentration und Wirkungsdauer des Antisepticums. Gasförmige Antiseptica zerstören mehr oder

1) P. Bert. La pression barométrique. Paris. 1878.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VI. 1992.

weniger schnell ausgetrocknete Bakterienfäden; manche können sogar sporenhaltigen Staub desinfizieren. Hierher gehören Cl, Br, J; Dämpfe von HCl und Ameisensäure; Formaldehyd; Benzylchlorid (Miquel)[1]. Bei der folgenden Uebersicht über die löslichen und flüssigen Antiseptica folgen wir den Angaben von Krönig und Paul[2], die sich auf Staphylokokken (S) und Milzbrandsporen (Sp) beziehen. Dass es kein universelles Antisepticum geben kann, ist ja wohl klar.

Starke Mineralsäuren in genügend concentrierter Lösung töten leicht die Sp, HNO_3 z. B. schon in 6,3 %iger Lösung. Borsäure ist ein schwaches Antisepticum, ebenso schweflige Säure. Chlorkalk dagegen ist durch die Cl-Bildung sehr wirksam.

Sublimat ist das allgemeinste Antisepticum. Zusatz von $^1/_{1000000}$ davon verhindert schon die Entwickelung der Milzbrandbazillen (Behring)[3]. Eine 0,42 %ige Lösung tötet Sp. in 60′, eine 0,84 %ige in 30′, eine 1,69 %ige in 12′. S. stirbt in einer 0,42 %igen Lösung in 3′. Goldsalze wirken sehr energisch. $NaAuCl_4$ tötet Sp. in 33 h in 3,62 %iger Lösung, die entsprechende Säure ($HAuCl_4$) in 3,4 %iger Lösung.

Silbersalze wirken aber noch stärker. Eine 0,08 %ige Lösung des Nitrates tötet die Sp. in 8 h 45′, S. in 3′. Die merkwürdige Wirkung der Silbersalze auf Aspergillus niger ist schon erwähnt. Kupfersalze wirken nur in starken Dosen auf Sp. Eine 22,85 %ige Lösung von $CuBr_2$ tötet Sp. erst in 7 Tagen 3 Stunden. Eisen- und Zinksalze sind noch weniger wirksam. Eine 3,95 %ige Lösung von Kaliumpermanganat zerstört Sp. in 40′ und eine 1,98 %ige Lösung in 4 Tagen.

Die kaustischen Alkalien sind sehr wirksam. Eine 5,6 %ige Lösung von KOH tötet Sp. in 18 h, womit eine 4 %ige Lösung von NaOH und eine 2,4 %ige von LiOH gleichwertig ist. S. wird in 10′ von einer 1,4 %igen KOH-Lösung, bezw. 1 %igen NaOH-Lösung, bezw. 0,6 %igen LiOH-Lösung sterilisiert. Kalk ist im Vergleich damit viel schwächer.

Organische Säuren haben, ausser in sehr grosser Con-

1) Journal de thérapeutique. 1883. No. 22. p. 349. — La Semaine médicale. 1883. p. 222.

2) Zeitschrift für Hygiene und Inf. Bd. XXV.

3) Brix, Pfuhl und Nocht, Die Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Hygienischer Teil. Hrg. v. Behring. Leipzig. 1894.

centration, kaum eine Wirkung auf Bakterien. Die meisten sind sogar dafür ausgezeichnete Nährmittel.

Carbolsäure verhindert schon in der Verdünnung von 1 : 850 das Wachstum der Milzbrandbazillen und zerstört sie in einer solchen von 2,5 pCt. Sie tötet aber nicht die Sporen. Ebenso verhält es sich mit Kresol, Lysol, Kreosot, Thymol und den ätherischen Oelen. Zusatz von Alkoholen zu Bouillon hat eine um so stärkere sterilisierende Wirkung, je mehr Kohlenstoffatome in dem Molekül enthalten sind. So genügen z. B. 10,5 pCt. beim Methylalkohol, 9,5 pCt. beim Aethylalkohol, 6 pCt. beim Propylalkohol, 3,5 pCt. beim Butylalkohol und 1,5 pCt. beim Amylalkohol (Miquel). Auf Sporen wirken sie ebensowenig wie Aether oder Chloroform.

Eine 35%ige Formaldehydlösung zerstört Sp. in 60'; eine 5%ige in 120'. Formalin verhindert das Auskeimen schon in einer Verdünnung von 1 : 2000.

Lösungsmittel. Verstärkende und abschwächende Mittel. — Das beste Lösungsmittel für Antiseptica ist fast immer das Wasser. Die Zufügung selbst von ganz kleinen Dosen von Methyl- oder Aethylalkohol zu Phenol- oder Formaldehydlösungen setzt fast immer deren bactericide Kraft herab. Phenolöl ist kaum desinfizierend. Sublimat indessen soll nach Krönig und Paul wirksamer sein in 25%igem Alkohol als in reinem Wasser; ebenso soll Silbernitrat in 50%iger Alkohol-, Holzgeist- oder Essigsäure-Lösung kräftiger desinfizieren als in rein wässriger Lösung.

Dieselben Autoren halten ausserdem den Grad der Dissociation für sehr wichtig bei der Erklärung der antiseptischen Wirkung, und stützen sich dabei auf die Thatsachen: dass Säuren, Basen und Salze leichter im Wasser als in irgend einer anderen Flüssigkeit dissociieren, und eben darin auch die stärkste antiseptische Wirkung entfalten; dass ferner die Salze desselben Metalles umso energischer baktericid sind, je stärker sie dissociiert sind ($HgCl_2$ ist z. B. stärker als $HgBr_2$, und dieses stärker als $HgCy_2$); dass endlich Säuren und Basen in demselben Grade desinfizierend wirken, in welchem sie dissociabel sind. Doch machen sie selbst schon darauf aufmerksam, dass die Metall-Ionen der Salze, die H-Ionen der Säuren und die Hydroxyl-Ionen der Basen durchaus nicht die einzigen wirksamen Bestandteile der betreffenden Körper sind. Man muss sich also vor vorschnellen Generalisationen hüten. Unter diesen Reserven verdient es immerhin

Beachtung, dass NaCl, welches die Dissociation des $HgCl_2$ herabsetzt, in demselben Masse seine antiseptische Wirkung vermindert. Wenn man zu einer 1,69 %igen Sublimatlösung, die Sp. in 12′ tötet, 0,36 pCt. NaCl zufügt, so sterben die Sp. erst nach 20′; fügt man 0,72 pCt. Kochsalz hinzu, so gehen sie sogar erst nach 24′ zu Grunde. Daraus liesse sich der abschwächende Einfluss des NaCl auf die baktericide Kraft des $HgCl_2$ erklären. Man versteht danach aber absolut nicht, warum es diejenige der Carbolsäure verstärkt.

Ein vorzügliches Beispiel von verstärkender Wirkung bieten die Säuren dar, wenn man sie zu Metallsalzen und zu Phenol zusetzt.

Temperatur. — Steigende Temperaturen begünstigen entsprechend die Wirkung der Desinfizientien. Während Carbolsäure bei gewöhnlicher Temperatur auf Sporen nicht einwirkt, tötet sie dieselben bei 37° in 5 %iger Lösung in 3 h; in 4 %iger in 4 h; in 3 %iger in 24 Stunden (Nocht)[1]. In derselben Weise tötet gasförmiger Formaldehyd Sporen vom b. subtilis in 44 h bei 15° (in 42 %iger Lösung); in 18 h bei 35° und in 2 h bei 52° (in 2 %iger Lösung) (Pattevin)[2].

Art der Kultur und des Nährbodens. Die vegetativen Formen der Bakterien unterscheiden sich gegenüber den Antisepticis ebenso sehr von einander als die Sporen. So sterilisiert Sublimat Kulturen von Hühnercholera in der Verdünnung von 1 : 25000, Pneumobazillen aber in einer solchen von 1 : 15000. Eine 15 %ige Formaldehydlösung tötet Milzbrandsporen in 1½ h, diejenigen des bac. subtilis erst in 20 h.

Die Keimzahl spielt eine grosse Rolle bei Lösungen, die nur die eben genügende Menge des Antisepticums enthalten. Bekanntlich schlagen sich die baktericiden Substanzen auf den Zellen der Mikroorganismen genau wie ein Farbstoff nieder. Jeder Keim entzieht dadurch der Lösung eine bestimmte Menge der wirksamen Substanz.

Noch ausgesprochener ist der Einfluss des Nährbodens. Wie Behring[3]) nachgewiesen hat, zerstört Sublimat die Milz-

---

1) Brix, Pfuhl und Nocht, Die Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Hygien. Teil. Herausg. v. Behring. Leipzig. 1894.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VIII. 1894.

3) Brix, Pfuhl und Nocht, Die Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Hygien. Teil. Hrsg. v. Behring. Leipzig. 1894.

brandbakterien in wässriger Lösung im Prozentsatze von 1 : 500000; in Bouillon im Prozentsatze von 1 : 40000; in Serum im Prozentsatze von 1 : 2000 — im letzteren Falle sogar häufig noch ungenügend. Das Sublimat verliert bei Berührung mit H_2S und $(NH_4)S$ seine ganze Wirksamkeit oder wenigstens einen Teil derselben, denn es entsteht dabei das unwirksame HgS; ebenso beim Zusammentreffen mit Alkalien (durch Quecksilberoxydbildung) oder mit Albuminoiden (durch Bildung von Quecksilberalbuminat oder — nach Behring — durch Reduktion des $HgCl_2$) und noch verschiedenen anderen Substanzen, z. B. den in der Bouillon enthaltenen Körpern. Um all dem vorzubeugen, setzt man gewöhnlich entweder HCl oder ein Gemisch von NaCl und NH_4Cl zu den Sublimatlösungen. Fast alle Metallsalze verhalten sich ähnlich wie $HgCl_2$. Silbernitrat wird von Chlornatrium gefällt und von organischer Substanz reduziert etc.

Gewöhnung an Antiseptica. Dass dies vorkommt, ist wohlbekannt. Milzbrandbakterien können sich mehrfach tötlichen Dosen von Borsäure anpassen, und den Pneumokokkus kann man sogar an einen Sublimatgehalt von 1 : 2000 gewöhnen (Kossiakoff)[1]. Zu dem Zwecke muss man die Bakterien in Nährböden züchten, die immer reicher an Antisepticis werden.

Bringt man eine grosse Anzahl von Keimen in eine Kulturflüssigkeit, welche die zur Desinfektion gerade noch ausreichende Menge von Antisepticis enthält, so können sich einige der widerstandsfähigsten Keime den ungünstigen neuen Bedingungen anpassen. Durch diese Anpassung und den damit Hand in Hand gehenden Verbrauch des Antisepticums, wovon kurz zuvor die Rede war, können sich die Bakterien allmählich entwickeln.

(Von den eigentlich auch hierher gehörigen baktericiden Stoffen des tierischen Körpers wird erst weiter unten die Rede sein).

Aenderung des Nährbodens. — Jedesmal, wenn man eine Kultur überimpft, gehen zahllose Keime auf dem neuen Nährboden zu Grunde und nur die widerstandsfähigsten entwickeln sich. Auch hierin sehen wir wieder ein Beispiel von der merkwürdigen Anpassungsfähigkeit der Mikroorganismen, wie uns deren beständig immer neue begegnen.

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. I. 1887.

Die Aenderung des Nährbodens ist also mehr oder wenig schädlich. Dahin gehört auch, gewissermassen als Grenzfall, die baktericide Wirkung, die das Wasser mancher indischen Ströme (Ganges, Jumna) auf Choleravibrionen ausübt. Es muss sich wohl dabei um eine fast spezifisch wirkende flüchtige oder oxydierbare Substanz handeln (Hankin)[1]. Soll man nun auch in diesen Fällen, bei Ueberimpfungen auf neue Nährböden, an die Anwesenheit von wirklichen Antisepticis als Ursache denken? Wir sind allerdings dieser Meinung. Experimente von Haffkin[2]) beweisen, dass Osmose dabei jedenfalls nur eine ganz untergeordnete Rolle spielt. Und Duclaux macht seinerseits darauf aufmerksam, dass selbst ganz schwache Dosen der verschiedenartigsten Substanzen die Entwicklung mancher Bakterienarten ungünstig beeinflussen können.

Es ist indessen keine schwierige Aufgabe über die Ungunst von neuen Nährböden Herr zu werden. Ueberträgt man z. B. Typhoidbazillen, die lange in Bouillon gezüchtet worden sind, in Humor aqueus, so gehen die meisten Bakterien sofort zu Grunde. Nimmt man aber zunächst ein Gemisch von Humor aqueus und Bouillon und geht dann bei weiteren Uebertragungen mit der Bouillonmenge immer mehr herunter, so kommt endlich der Eberth'sche Bazillus ganz gut in der Flüssigkeit der vorderen Augenkammer fort. Schliesslich wirkt die Bouillon sogar ihrerseits baktericid auf diese Art von Typhoidbazillen. Wenn wir aus einer Typhoidmilz den Infektionserreger isolieren, der doch schon an organische Flüssigkeiten gewöhnt ist, so setzt er der Ueberpflanzung in Humor aqueus noch viel grösseren Widerstand entgegen, als wenn er vorher in Bouillon gezüchtet wurde (Haffkin)[2].

Belebte Widerstände. Die Mikroorganismen können als entwickelungshemmende Einflüsse auch lebende Zellen vorfinden, oder andere Bakterienarten. Von ersterem Falle soll später die Rede sein. Hier soll uns nur die zweite Möglichkeit beschäftigen.

Ein Organismus A kann sich auf dreierlei Weise gegenüber einem gleichzeitig damit ausgesäeten Organismus B verhalten: je nach der Art wirkt er garnicht darauf ein, oder

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. X. 1896.
2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. IV. 1890.

aber begünstigend oder endlich hemmend. Indifferenz im strengen Sinne des Wortes giebt es nicht; höchstens kann es sich um gleiche Teilung in das vorhandene Nährmaterial handeln. Eine begünstigende Wirkung lässt sich unter mancherlei Umständen beobachten. Wenn man z. B. Choleravibrionen in saurer Gelatine in Platten ausgiesst, so tritt keine Entwickelung ein. Säet man nun aber gewisse Mikroorganismen auf der Oberfläche der Gelatine aus (torula, Sarcinen oder coliartige Bazillen), so entstehen um diese neuen Kolonien herum gleichzeitig auch kleine Inselchen von Vibrionen (Metschnikoff)[1]. Nach Grassberger[2] begünstigt der Staphylococcus aureus in ähnlicher Weise das Wachstum der Influenzabazillen.

Dass verschiedene Bakterien sich gegenseitig im Wachstum hindern, ist eine ganz gewöhnliche Erscheinung. Pyocyaneus (Kitasato), ferner ein von Metschnikoff[1] beschriebener Bazillus und Coccus hindern das Wachstum der Choleravibrionen. Der Pyocyaneus verhält sich ebenso gegenüber den Milzbrandbakterien, und zwar nicht nur bei einer Mischung der beiden Kulturen, sondern es findet dabei sogar eine Fernwirkung statt. Denn wenn man unter einer Glocke Milzbrandkulturen im hängenden Tropfen anlegt und dann daneben ein Uhrgläschen mit einer Pyocyaneuskultur hinstellt, so keimen die Milzbrandsporen nicht aus (Blagovetschensky)[3].

Ein günstiger Einfluss des Bakteriums A auf das Bakterium B kann verschiedene Ursachen haben: die Reaktion des Nährbodens kann dadurch günstig beeinflusst werden; oder schädliche, entwickelungshemmende Substanzen können dadurch neutralisiert werden; oder es kann dadurch zur Bildung von besonders leicht assimilierbaren Substanzen kommen; oder endlich kann dadurch Schutz gegen Sauerstoff erreicht werden, ein Dienst, den, wie mehrfach erwähnt, oft die Aërobien den Anaërobien leisten. Ein ungünstiger Einfluss von A auf B lässt sich dagegen auf verschiedene Weise erklären: durch eine ungünstige Aenderung in der Reaktion des Nährbodens; durch Entstehen von hindernden Substanzen (bei b. pyocyaneus sind dieselben flüchtig); durch rasche Erschöpfung des Nährbodens (wenn A rascher wächst als B).

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VIII. 1894.

2) Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskr. Bd. XXV.

3) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. IV. 1890.

Nehmen wir jetzt den Fall, dass mehrere Bakterienarten zusammenwachsen: die Phänomene können dann zwar recht kompliziert erscheinen, in der Hauptsache aber wird es sich doch immer um dasselbe handeln.

In dem Falle endlich, dass B auf einem Nährboden ausgesäet wird, wo A sich schon entwickelt hat, ist das Resultat oft ein ungünstiges; und zwar um so eher, je mehr Arten von Mikroorganismen der Nährboden bereits enthält. Dies ist der gewöhnliche Fall, wenn eine pathogene Art in die Aussenwelt gerät, z. B. ins Wasser. Dort trifft sie Organismen an, die sich bereits angepasst haben, die also das vorhandene, meist dürftige Nährmaterial besser und schneller ausnutzen und ausserdem meist wirkliche Antiseptica produzieren können. Das Vorhandensein der letzteren ist sicher nachgewiesen durch Miquel[1]), nach dessen Ansicht die schmutzigsten Gewässer deshalb am schwierigsten infiziert werden, weil sie mit Antisepticis bakteriellen Ursprungs überladen sind. Wenn man nämlich solche sehr schmutzige Wässer bei niedriger Temperatur concentriert nnd dann filtriert, so genügt eine Spur des Filtrats, um ganz reines Wasser steril zu machen. Hitze zerstört solche Antiseptica, die eine Art von Diastasen zu sein scheinen.

2. Natürliches Absterben der Bakterien.

Wie wir bereits gesehen haben, hemmen zwei allgemeine Ursachen — Erschöpfung des Nährbodens und Auftreten schädlicher Substanzen — schliesslich jede Kultur. Die Bakterien gehen dann je nach Art oder begleitenden Umständen mehr oder weniger rasch zu Grunde.

Der Einfluss der Art ist von grösster Bedeutung. Sporenbildende Organismen sind natürlich hierin den vegetativen Formen überlegen. Unter den letzteren sind die einen sehr widerstandsfähig (Tuberkelbazillen), andere sind es sehr wenig (Influenzabazillen). Dazwischen giebt es alle möglichen Uebergänge. Mikroorganismen, die grosse Mengen Säure oder Alkali bilden, gehen gewöhnlich rasch zu Grunde.

Unter den begleitenden Umständen ist die Temperatur

1) Miquel, Manuel pratique d'analyse bactériologique des eaux. Paris. 1891. cf. Duclaux, Microbiologie. T. I. p. 469ff.

am wichtigsten. Kälte begünstigt gewöhnlich die Erhaltung der Keime, weshalb man das Aussaatmaterial häufig im Eisschranke aufbewahrt. Aber es giebt auch Ausnahmen davon. Der Gonokokkus und der Diplobazillus der chronischen Conjunctivitis, die man bei 37° mehrere Wochen lebensfähig erhalten kann, sterben bei Zimmertemperatur in 48 Stunden oder noch kürzerer Zeit (Morax)[1]. Reichliche Berührung mit Luft ist gewöhnlich sehr schädlich, weshalb man das Aussaatmaterial meist in versiegelten Glasröhren aufbewahrt. Die Art des Nährbodens ist dabei auch von Wichtigkeit. Solche Kolonien, die auf — oder noch besser in — festen Nährböden wie Gelatine oder Agar-Agar gewachsen sind, widerstehen dabei besser als solche in Flüssigkeiten. Nährlösungen, denen man etwas Serum oder seröse Flüssigkeiten zugefügt hat, eignen sich zur Conservierung bei zahlreichen Organismen. Man kann endlich den Tod der Bakterien verzögern, indem man die Einflüsse der Austrocknung und des Lichtes ausschaltet, was oft nicht genügend beachtet wird.

Emmerich[2] hat jüngst die Meinung ausgesprochen, dass die in den Kulturen gebildeten schädlichen Substanzen nicht nur Hemmung des Wachsthums und dann den Tod der Mikroorganismen herbeiführen, sondern dieselben dann auch noch mehr oder minder vollständig auflösten. Der auf frischer Bouillon ausgesäte b. pyocyaneus bildet darauf eine dicke Haut; bringt man diese zum Untersinken, so bildet sich eine neue; und dies kann man 6—8 mal wiederholen. Die darüber befindliche Bouillon wird entsprechend der Masse der gebildeten Bakterien immer heller. Dabei bleibt aber der Bodensatz nicht unverändert, sondern nimmt zusehends ab und zwar deshalb, weil der Pyocyaneus mehrere Diastasen bildet, wovon eine dem Trypsin nahestehende die Bazillenleiber selbst auflöst, die sie hervorgebracht haben. Durch den Tod der Bakterien wird natürlich die Anhäufung dieses Enzymes begünstigt. Diese „Pyocyanase", wie sie Emmerich nennt, kann verschiedene Mikroorganismen auflösen, darunter auch Milzbrandbazillen.

---

1) Annales d'oculistique. 1897. Janvier. — Annales de l'Inst. Pasteur. Bd. X. 1896. p. 342.

2) Münchener mediz. Wochenschr. 1898. Zeitschrift f. Hygiene und Infectionskrankh. Bd. XXXI. 1899.

Die Schweinerotlaufbazillen hingegen, deren Charakteristicum eine anfänglich leicht schillernde Trübung der Bouillon ist, bilden bald einen Bodensatz. Die dann darüber stehende klare Flüssigkeit ist imstande andere Rotlaufkulturen zuerst zu tödten und dann aufzulösen (Emmerich).

Diese Erscheinungen erinnern durchaus an die „Selbstverzehrung“ (Autophagismus) der Hefen, wovon schon die Rede war (s. o. S. 97).

Auf die Ursachen des Todes der Bakterien in der Aussenwelt brauchen wir nicht mehr weiter einzugehen, da sie jetzt leicht verständlich sind.

VI. Virulenz.

Unter Virulenz verstehen wir nach Roux die Fähigkeit der Mikroorganismen, sich innerhalb des animalischen Körpers zu entwickeln und daselbst toxische Substanzen zu secernieren. Wir werden zunächst beides getrennt betrachten, um dann die verschiedenen Formen der Virulenz im Allgemeinen zu besprechen.

A. Fähigkeit zur Entwickelung im Tierkörper. (Parasitäre Anpassungsfähigkeit.)

Ein Mikroorganismus kann sich sehr wohl, obgleich der Fall selten vorkommt, in den Körpersäften entwickeln, ohne schädliche Wirkungen hervorzurufen. Es handelt sich also dabei um Commensalismus, und der Parasit, der dann keine Gifte erzeugt, kann folgerichtig auch nicht für pathogen angesehen werden. Um nun zu den gewöhnlichen Fällen überzugehen, so giebt es Mikroorganismen, die nur im Thierkörper fortkommen (die in Pflanzen lebenden bleiben zunächst ausser Betracht): das sind die pathogenen im strengen Sinne, die obligaten Parasiten; andere können dort überhaupt nicht leben: das sind die obligaten Saprophyten. Noch andere endlich entwickeln sich sowohl *in vivo* wie *in vitro*. Das sind die facultativ pathogenen Bakterien, die facultativen Parasiten, von denen man die meisten besser facultative Saprophyten nennen würde.

Es erhebt sich nun zunächst die Frage, ob man obligate Saprophyten in pathogene verwandeln kann, ob man also

neue Krankheiten erzeugen kann. Pasteur[1]), der diese Frage zuerst aufwarf, hat sie im bejahenden Sinne beantwortet. Er hat bewiesen, dass man mit einer „quasi-avirulent“ gemachten Milzbrandkultur zunächst neugeborene Mäuse infizieren kann, also ein möglichst wenig widerstandsfähiges Thier, dann der Reihe nach hintereinander eine erwachsene Maus, ein junges Meerschweinchen, ein erwachsenes Meerschweinchen, das Kaninchen und endlich den Hammel. In dieser Weise haben sich nach Pasteur die infectiösen Krankheiten im Laufe der Zeiten entwickelt. Einfache Saprophyten, die bei abgeschwächten Individuen einen günstigen Nährboden zur Entwickelung fanden, vermehrten sich zunächst auf Kosten derselben. Durch Uebertragung entstandene successive Passagen brachten die Anpassung dieser Mikroorganismen an das parasitäre Dasein zustande, sodass einige davon zuletzt ausschliesliche (obligate) Parasiten wurden (z. B. der Leprabazillus). Diese lichtvollen Anschauungen Pasteur's haben durch Vincent's[2]) Versuche ihre volle Bestätigung gefunden.

Vincent benutzte hierzu den b. megatherium und den b. mesentericus vulgatus. Er säte dieselben zunächst in Bouillon aus und verteilte diese Bouillon in kleine Säckcheu von Collodium, die er dann hermetisch verschloss. Diese Säckchen werden nun in die Leibeshöhle von Meerschweinchen gebracht. Alle 5--6 Tage wurde dann ein Uebertragung auf neue Tiere vorgenommen. Dabei gewöhnen sich dann die Saprophyten mehr und mehr an die neuen Existenzbedingungen und gedeihen schliesslich ganz gut dabei. Am schwierigsten sind hierbei die ersten Kulturen; denn da es sich um streng aërobe Bakterien handelt, so muss man ein wenig Luft in den Säckchen lassen. Wenn die Ausbeute sehr ergiebig wird, so kann man die weitere Anpassung dadurch sehr erleichtern, dass man zu der Bouillon 20 pCt. Serum zufügt. Man erhält so folgende Resultate:

Megatherium.

Ursprünglich ist dies ein ganz unschädlicher Mikroorganismus, der als Häutchen auf der Oberfläche wächst. Nach 4 Passagen tödtet er eine Maus subcutan; nach sechs

1) Pasteur, Chamberland et Roux, Comptes Rendus d. l'Ac. d. Sc. 25 févr. 1881.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XII. 1898.

Passagen ein Meerschweinchen intraperitoneal und ein Kaninchen intravenös. Gleichzeitig ruft er Trübungen in Bouillon hervor und wächst nicht mehr als Häutchen: er wird also weniger sauerstoffbedürftig. Die Virulenz verschwindet aber schnell, wenn man sich nicht mehr des Collodiumsäckchens bedient.

Mesentericus vulgatus.

Auch dieser ist ursprünglich unschädlich, bildet auf Bouillon rasch ein dickes Häutchen, wobei dieselbe klar bleibt, produziert massenhaft Sporen und wächst üppig auf Kartoffeln. Nach 4 Passagen tödtet er ein Meerschweinchen intraperitoneal, nach 7 Passagen eine Maus subcutan und ein Kaninchen intraperitoneal, gleichzeitig damit wird die Häutchenbildung auf Bouillon immer langsamer und spärlicher, der Bazillus fängt an die Flüssigkeit zu trüben, er produziert nur mehr wenig Sporen, wächst blos noch dürftig auf Kartoffeln, dafür aber schon ein wenig im luftleeren Raume. Die so erreichte Virulenz ist aber ebenso unbeständig wie bei Megatherium.

Viele Tiere besitzen eine nachweisbare Immunität gegenüber gewissen pathogenen Bakterien. Will man diese Widerstandsfähigkeit überwinden, so steht man derselben Aufgabe gegenüber, wie wenn man unschädliche Bakterien in virulente verwenden will (siehe weiter unten Infektion und Immunität).

Pathogene Organismen, die als Saprophyten leben können, verlieren dabei schliesslich immer einmal die Fähigkeit zu parasitärem Dasein.

Kann man nun andererseits obligate Parasiten in Saprophyten verwandeln? Kann man hoffen die an ausschliessliches Dasein *in vivo* gewöhnten Mikroorganismen zu kultivieren? Zweifellos ist auch dies möglich, nur ist es bis jetzt bei vielen bekannten und unbekannten Arten noch nicht gelungen. Man muss eben zu dem Zwecke die verschiedensten Nährböden und die vollkommensten Methoden zur Angewöhnung versuchen, namentlich auch diejenige der Collodiumsäckchen.

B. Fähigkeit toxische Substanzen zu bilden.

Wie bemerkt, genügt diese wichtige Eigenschaft für sich allein nicht für den Begriff der Virulenz, denn manche Mikro-

organismen, die Gifte, und zwar zum Theil furchtbar heftige Gifte erzeugen können, sind nicht imstande im Tierkörper fortzukommen. Ein Beispiel hierfür ist der b. botulinus, der ein wirklicher Saprophyt ist. Der Tetanusbazillus, dessen Entwickelung *in vivo* immer dürftig und vorübergehend ist, bildet den Uebergang von dem soeben erwähnten zu den pathogenen Arten, die zwar üppig wachsen, aber noch keine Generalisationen hervorbringen können (Diphtheriebazillus). Der Choleravibrio, der bald lokalisiert ist (menschliche Cholera), bald Blutmetastasen macht (experimentelle Cholera), verbindet die toxischen Parasiten mit den eigentlich infektiösen Parasiten. Wir werden bald sehen, dass man gerade bei diesen letzteren die Gifte noch am wenigsten kennt.

Die bakteriellen Toxine sind sicher sehr verschiedenartige Substanzen, da man sie aber noch nie im Reinzustand isoliert hat, so ist man über ihr Wesen noch ganz im Unklaren. Sie bilden sich innerhalb der Bakterienzelle und diffundieren von da mehr oder weniger leicht in die Umgebung. Ob nun diese Diffusion an den Tod oder wenigstens eine Schädigung des betreffenden pathogenen Organismus gebunden ist, scheint zweifelhaft sowohl *in vitro* wie *in vivo*. Metschnikoff[1]) hat nachgewiesen, dass bei der tödtlichen Choleraperitonitis eines Meerschweinchens vollkommen lebendige Vibrionen die Vergiftung herbeiführen. Und auch Kossel[2]), welcher ganz junge Kulturen von Diphtheriebazillen filtrirtè und dann die Toxicität des Filtrates prüfte, glaubt nicht, dass dabei die Toxine etwa durch Degeneration der betr. Bazillen passiv in Freiheit gesetzt werden. Indessen muss man sich hierbei doch vor Uebertreibungen hüten. Die Diffusion der Gifte erreicht ihr Maximum, wenn die grosse Mehrzahl der Mikroorganismen schon tot oder sehr krank sind. Wassermann[3]) gewinnt das Pyocyaneusgift erst nach 40tägigem Wachstum der Kulturen, und Fernbach[4]) fand das Maximum an aufgelöster Sücrase erst bei ganz alten Aspergilluskulturen. Roux und Vaillard[5]) teilten eine junge

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. X. 1896. p. 259.
2) Centralblatt f. Bakt. XIX. 1896.
3) Zeitschrift für Hygiene. Bd. XXII. 1896.
4) Annales de l'Institut Pasteur. 1889. 1890.
5) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VII. 1893.

Tetanusbazillenkultur in 2 gleiche Teile; die eine Hälfte wurde sofort einem Meerschweinchen eingespritzt und erwies sich dabei als unschädlich; die andere, die sterilisiert und einige Tage lang maceriert wurde, wirkte durch Diffusion des Toxins als ein tötliches Gift.

Dass viele pathogene Bakterien *in vitro* niemals Gifte produzieren, oder nur in unbedeutenden Mengen, kann zwei Gründe haben. Einmal ist es oft unmöglich künstliche Nährböden herzustellen, die den tierischen Körpersäften vergleichbar wären; andererseits halten gewisse Mikroorganismen all ihre Toxine in dem Protoplasma zurück, sodass das Filtrat der Kulturen unschädlich ist, während die Thiere an den Mikroorganismen selbst sterben. So sind 2 ccm einer sterilisierten Bouillonkultur der Bakterien der Schweineseuche für das Meerschweinchen intraperitoneal tötlich, während 4 ccm vom Filtrate wirkungslos sind (Voges)[1].

Merkwürdiger Weise ist es noch schwieriger das Toxin *in vivo* nachzuweisen. Gewöhnlich sind Körpersäfte oder die Filtrate von macerierten Organen entweder nicht oder nur wenig wirksam. Man muss aber doch wohl zugeben, dass das Tier nur dann zugrunde gehen kann, wenn eine genügende Toxinmenge in seinem Körper circuliert hat. Es ist daher anzunehmen, dass sich das Gift auf gewissen anatomischen Elementen niederschlägt, woraus wir es noch nicht extrahiren können.

Die Methode der Collodiumsäckchen ermöglicht die Giftbildung im Körper zu verfolgen. Wenn man nämlich mit Choleravibrionen beschickte Bouillon in solche Säckchen füllt und diese in das Periteneum eines Meerschweinchens bringt, so geht das Tier nach 3—5 Tagen unter allen Anzeichen der Choleravergiftung zugrunde (Metschnikoff, Roux und Salimbeni)[2]. Wenn man dasselbe Experiment mit dem Mikroorganismus der Peripneumonie ausführt, so kann man oft damit das Kaninchen töten, obwohl dasselbe gegen diesen Infectionserreger sonst immun ist. Ferner hat Vincent[3]) häufig Tiere an solchen Säckchen zugrunde gehen sehen, die mit den beiden von ihm studierten Saprophyten beschickt waren.

---

1) Zeitschrift für Hygiene und Infectionskhtn. Bd. XXIII. 1896.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Vol. X. 1896.

3) Annales ae l'Institut Pasteur. Bd. XII. 1898.

Wir betrachten zuerst die löslichen Toxine und dann die in den Bakterienleibern enthaltenen Gifte.

1. Lösliche Toxine.

Allgemeines. Wenn wir zunächst vom Tuberkulin, Malleïn und den Leukocidinen absehen, so kann man wohl sagen, dass die löslichen Gifte, wenigsten was die am besten bekannten betrifft, eine auffällige Analogie zu den Diastasen bilden [Roux und Yersin][1]). Wie diese wirken sie in ausserordentlich schwachen Dosen, sind in Glycerin und Wasser löslich, dialysiren sehr langsam und werden durch Filtration abgeschwächt. Sie sind dabei sehr empfindlich gegen Hitze, Licht und oxydative Einflüsse, gegen Aenderung der Reaction und verschiedene chemische Reagentien. Sie haften an den Präcipitaten und Coagulis, die man in den Flüssigkeiten hervorruft, worin sie sich gebildet hatten und schlagen sich auf mancherlei Substanzen nieder, ganz wie dies Farbstoffe thun.

Letztere Eigenschaft wird oft benutzt, um sie zu concentrieren. Wenn man z. B. Filtrate von Kulturen mit Ammoniumsulfat sättigt, so werden dadurch die Albumosen präcipitiert, die das aufgelöste Gift mit niederreissen. Befreit man nun das Präcipitat mittels Dialyse von dem Ammoniumsulfat, so zeigt es sich ausserordentlich viel toxischer als das ursprüngliche Filtrat. Man kann auch noch andere Methoden anwenden, worauf wir nicht weiter eingehen wollen. Brieger[2]) hat sich viel damit beschäftigt, die Toxine zu reinigen, es ist ihm aber trotz vieler geistvoller Versuche niemals gelungen, chemisch genau definierbare Körper zu isolieren.

Die baktericiden Gifte haben ihr Analogon in den pflanzlichen (Abrin, Ricin, Robin etc.) und tierischen Toxinen (Schlangengifte, Aalblutgift etc.), die beide wohl zu unterscheiden sind von den Alkaloiden und Ptomainen. Sie sind schon zunächst durch ihre merkwürdige Wirkung auf den Tierkörper charakterisiert. Manche von ihnen rufen spezifische Störungen hervor, wie die tetanische Starre und die Diphtherie- und Botulinlähmung. Die meisten aber veranlassen leider nur ganz unbestimmte Symptome, sodass man dann nicht entscheiden kann, ob es sich um die Wirkung

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. 1888. 1889. 1890.

2) Berliner klin. Wochenschrift. 1890. — Zeitschrift für Hygiene. Bd. XV. — Deutsche mediz. Wochenschr. 1896.

einer spezifischen Substanz handelt, oder um diejenige der zahlreichen Producte, die in den Kulturen sich anhäufen, also jener bereits besprochenen Körper, die durch Gährung, Zersetzung oder Sekretion entstehen. Um das hier vorliegende Problem zu lösen, muss man das Mittel der Immunisierung anwenden — doch soll hiervon erst später die Rede sein, ebenso wie von den Beziehungen zwischen Toxinen und Antitoxinen.

Bedingungen der Toxinbildung.

In vitro. — Es kommt dabei auf die Art der Mikroorganismen, auf den Nährboden und die äusseren Umstände an. Will man aber kräftige Gifte erhalten, so muss man sehr virulente oder virulent gemachte Kulturen benutzen. Wenn die in Betracht kommenden Organismen sich innerhalb lebender Wesen nicht entwickeln können, so muss Anpassung *in vitro* an die Stelle von Anpassung *in vivo* treten: man wählt zu dem Zweck die am meisten Toxin bildende Rasse aus und bestimmt empirisch durch Auswahl unter verschiedenen Nährböden denjenigen, auf dem sie am besten fortkommt.

Die Nährböden müssen natürlich je nach der Art des Organismus verschieden sein. Mineralsalze sind dabei gewöhnlich unentbehrlich. Oft muss man sie für den vorliegenden Zweck in höheren Dosen anwenden, als wenn es sich lediglich um das Wachstum der Kultur handelt. Der Diphtheriebazillus verlangt besonders Phosphate, der Tetanusbazillus besonders Chloride. Die Zuckerarten, welche das Wachstum sonst gewöhnlich begünstigen, sind oft wegen der durch sie veranlassten Säurebildung schädlich (z. B. für die Diphtheringewinnung); doch natürlich nicht bei denjenigen Organismen, welche Säuren lieben (Bazillus des Botulismus) oder welche die Säure rasch neutralisieren (Tetanusbazillus). Der Eiweissstickstoff ist unentbehrlich in der Form von Peptonen, mitunter günstig in der Form von serösen Flüssigkeiten (Streptokokkus-Marmorek)[1]) oder Gelatine (Tetanus- und Botulismusbazillen, Cholervibrionen). Die Reaktion muss gewöhnlich alkalisch sein und erhalten werden; zu starke Alkalescenz freilich ist schädlich für die Giftbildung.

Das Temperaturoptimum liegt gewöhnlich um 37° her-

1) Annales de l'Institut Pasteur. Vol. IX. 1895.

um, seltener geht es bis zu 20° herunter (Milzbrandbakterie-Marmier)[1]). Durchlüftung ist ein wichtiger Faktor bei allen Organismen, die als Häutchen an der Oberfläche wuchern (bac. diphther., bac. pyocyaneus, Choleravibrio). Wenn jedoch bei Züchtung in dünner Schicht und auf grosser Oberfläche der Flüssigkeit die Gifte rasch gebildet werden, so verschwinden sie auch ebenso rasch, weil sie dann einer zu starken Oxydation ausgesetzt sind.

Bisher war nur von Kulturen in flüssigen Nährböden die Rede. Wenn man solche Bakterien, die lösliche Toxine bilden können, auf festen Nährböden züchtet und dann die Ausbeute macerirt, so erweist sich das Produkt als wenig wirksam. Es scheint, als ob das Gift da, wo es nicht recht diffundieren kann, auch nur in unbedeutender Menge gebildet wird.

Im Allgemeinen pflegt ein Mikroorganismus um so weniger lösliche Toxine zu bilden, je leichter er in den Tierkörper eindringen kann, was klar aus dem folgenden Ueberblick hervorgeht.

Charakterisierung der wichtigsten löslichen Toxine.

Wir teilen dieselben in 3 Gruppen ein: a) Eigentliche Toxine (von Anaërobien und Aërobien). b) Tuberkulin und Malleïn. c) Leukocidine.

a) Toxine der Anaërobien.

Botulismusgift (van Ermengem[2]). Unter Botulismus versteht man gewisse Vergiftungen durch Nahrungsmittel (Würste, Konserven, Fische etc.), die eine eigene Symptomatologie haben, wobei Erscheinungen von Seiten des Nervensystems, namentlich auch ophthalmische Lähmungen vorwiegen. Der Botulismus hat gar nichts zu thun mit den Erscheinungen, die der Genuss von faulendem Fleisch im Magen-Darmtractus hervorruft, wie sie verschiedene dem Gärtner'schen bac. enteritidis mehr oder weniger nahestehende Mikroorganismen verursachen. Der bac. botulinus dagegen entwickelt sich im Fleisch wie in einem Nährboden und secerniert darin ein äusserst starkes Toxin. Giebt man dieses Fleisch den Ver-

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. IX. 1895.

2) Centralblatt für Bakteriologie. Bd. XIX. 1896. — Zeitschrift für Hygiene und Inf. Bd. 26. 1897.

suchstieren (Kaninchen, Meerschweinchen, Affe) zum Fressen, oder impft man es ihnen, sei es in Substanz, sei es als Filtrat der Maceration ein, so sterben sie rasch daran unter charakteristischen Symptomen. Es kann sich dabei nicht um eine Infection handeln, denn die Organe der daran gestorbenen Tiere sind ungiftig.

van Ermengem kultiviert den bac. botulinus in gehacktem Schweinefleische, wozu 1 pCt. NaCl, 1 pCt. Pepton, 2 pCt. Gelatine und 1 pCt. Glucose zugesetzt ist. Das Filtrat der Kulturen ist äusserst giftig: 0,0000002 ccm davon genügt, um 2 Mäuse zu töten (Brieger und Kempner)[1]. Da das Gift in saurem Nährboden gebildet wird, so ist es gegen Säuren beständig, aber nicht gegen Alkalien. Letztere zerstören es fast augenblicklich, und keine nachherige Neutralisirung oder Ansäuerung kann es wieder herstellen. In getrocknetem Zustande hält es sich mindestens 17 Monate lang. Macerationen des betreffenden Fleisches bleiben mehr als 8 Monate lang selbst bei Licht- und Luftzutritt gefährlich.

Dieses Gift zersetzt sich erst bei 100°. Es schlägt sich leicht *(in vitro)* auf der Nervensubstanz nieder, ganz wie Tetanin; durch Butter wird es nur unvollständig, besser aber durch Oel gebunden (Kempner[2]) und Schepilewsky). Cholesterin und Lecithin neutralisieren es.

Tetanusgift (Knud Faber[3]), Roux[4]) und Vaillard)[4]). — Filtrate von üppigen Kulturen töten in der Dosis von 0,00001 ccm mit Leichtigkeit eine Maus. Als günstigster Nährboden ist Bouillon anzusehen, die 1 pCt. Pepton, bis zu 2 pCt. Kochsalz, 10 pCt. Gelatine und 1 pCt. Glucose enthält. Durch 3stündiges Erhitzen auf 80° wird das Toxin zerstört; ausserdem ist dasselbe sehr empfindlich gegen Luft und Licht. Jod-Jodkaliumlösung und Antipyrin schwächen es stark ab. Fügt man zum Filtrate der Bouillon etwas Calciumchlorid hinzu, so entsteht eine wolkige Trübung von phosphorsaurem Kalk — die Bouillon enthält lösliche Phosphate —, wodurch das Gift teilweise niedergerissen wird. Dasselbe kann sich ausserdem noch auf den verschiedenartigsten anderen Körpern niederschlagen, z. B. auf Carmin

---

1) Deutsche Medizin. Wochenschr. 1897. No. 33.
2) Zeitschrift f. Hygiene. Bd. XXVI. 1897.
3) Berliner klin. Wochenschr. 1890. No. 31.
4) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. V. 1891.

(Stoudensky)[1]) und auf der Nervensubstanz (Wassermann und Takaki)[2]).

Fügt man zu einer wässrigen Carminlösung, die 0,75 pCt. NaCl enthält, in passenden Dosen Tetanustoxin hinzu, so erweist sich die Mischung als ungiftig. Das durch Carmin gebundene Tetanin kann aber wieder durch länger dauernde Maceration davon abgeschieden werden. Durch Erhitzung einer Carminlösung auf 60° verliert dieselbe jene antitoxische Eigenschaft, ebenso durch vorausgehende Maceration oder Zufügung von Alkali.

Wenn man ferner eine bestimmte Dosis von Tetanusgift zu einer Emnlsion von Nervensubstanz in physiologischer Kochsalzlösung hinzufügt, so ist auch diese Mischung ungefährlich. Doch muss man bei der Interpretation dieses Phänomens, wie in dem vorhergehenden Falle, sowohl die Substanz wie das Lösungsmittel in Betracht ziehen. Das Hirn von Mammalien ist nämlich fast allein dafür brauchbar; mit Hühner- oder noch mehr mit Schildkrötenhirn erhält man nur unvollkommene Resultate.

Bei den Mammalien ist ferner das verlängerte Mark sehr viel weniger wirksam als das Gehirn. Kocht man letzteres in destilliertem Wasser, so verliert es $^9/_{10}$ von seiner Affinität für das Tetanin. Wenn nach Danysz[3]) eine Hirnemulsion 100 Giftdosen in physiologischer Kochsalzlösung neutralisiert, so neutralisiert sie nur 90 in destilliertem Wasser und nur 10 in einer 10%igen NaCl-Lösung. Ausserdem trennt sich das Toxin mehr oder weniger schnell von der Hirnsubstanz, je nach der angewandten Macerationsflüssigkeit. Die Verbindung des Tetanins mit der Hirnsubstanz verhält sich also ähnlich wie in den klassischen Versuchen Witt's die Seide gegenüber dem Fuchsin; dieselbe fixirt das Fuchsin in wässriger Lösung, aber nicht in alkoholischer; die gefärbte Seide gibt das Fuchsin an Alkohol wieder ab, aber nicht an Wasser. In Mischungen von Alkohol und Wasser entspricht daher der Färbegrad dem Prozentsatze des Wassergehaltes und die Entfärbung demjenigen des Alkohols.

Obwohl das bis jetzt dargestellte Tetanustoxin noch nicht chemisch rein ist, zeigt es erstaunliche Wirkungen. 1 ccm

1) Annales de l'Institut Pasteur. 1899.

2) Berliner klin. Wochenschrift. 1898.

3) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899.

der filtrierten Kultur ergiebt nach Verdampfung des Wassers 0,04 g Trockensubstanz, wovon durch Veraschung 0,025 g organische Substanz fortgehen. Davon kann aber doch nur ein kleiner Teil Toxin sein. Es ist schwer, sich von einer solchen Quantität Toxin noch eine rechte Vorstellung zu machen.

Beim natürlichen oder experimentellen Tetanus lässt sich in den Körpersäften der betreffenden Tiere in einem bestimmten Zeitpunkte der Vergiftung die wirksame Giftsubstanz nachweisen.

Septisches Gift. Die Peritonealflüssigkeit und der Muskelsaft der infizierten Tiere sind nachweislich toxisch, wenn auch nicht in sehr hohem Grade (Roux)[1]. Man erhält ein stärkeres Gift, wenn man die Bazillen in gehacktem Fleische züchtet (Besson)[2]. 10 ccm des davon ausgepressten und filtrierten Saftes töten ein Meerschweinchen intraperitoneal — wir haben also hierbei ein weit schwächeres Gift vor uns als in den beiden vorhergehenden Fällen. Auch muss dabei beachtet werden, dass die Sephthämiebazillen sich in den Versuchstieren entwickeln können, wozu weder der bac. botulinus, noch der Tetanusbazillus imstande ist. Das Besson'sche Toxin ist gegen Licht empfindlich und wird in 3 Stunden bei 80° zerstört; Jod-Jodkaliumlösung schwächt es etwas ab. — Dünschmann[3]) hat uns mit einem Toxin des bact. Chauvoei (Rauschbrandbazillus) bekannt gemacht, das dem septischen Gifte sehr nahe steht.

In jüngster Zeit hat Leclainche[4]) das Studium der Sephthämie- und Rauschbrandbazillen wieder aufgenommen.

b) Toxine der Aërobien.

Diphtheriegift (Roux und Yersin)[5]. Filtrierte Kulturen können ein Meerschweinchen in Dosen von circa 0,000001 ccm töten. Das Diphtherin reiht sich also in dieser Hinsicht unmittelbar an Botulin und Tetanin an, denen es auch in seinen übrigen wesentlichen Eigenschaften nahesteht.

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. I. 1887.
2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. IX. 1895.
3) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VIII. 1894.
4) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIV. 1900. Bd. XV. 1901.
5) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. I. 1888. — Bd. II. 1889. — Bd. III. 1890.

Doch muss man für so hohe Giftgrade sehr aktive Bazillenrassen auswählen und sie an einen besonderen Nährboden gewöhnen. Augenblicklich gilt hierfür als am zweckmässigsten die Martin'sche Bouillon, die man durch Selbstverdauung eines Schweinemagens erhält, wozu man zu gleichen Teilen die Maceration schwach zersetzten Fleisches hinzufügt. Die beginnende Fäulnis des letzteren zeigt nämlich an, dass der Muskelzucker, auf dessen Kosten der Löffler'sche Bazillus Säuren bilden würde, vollständig verschwunden ist (Spronck)[1]. Je reichlicher die Luft zu den Bakterien Zutritt hat, desto schneller wird das Toxin gebildet. Daher ist es vorteilhaft, nur ganz dünne Schichten Flüssigkeit zur Kultur zu benutzen, wobei indessen zu berücksichtigen ist, dass dies gleichzeitig eine frühzeitige Zerstörung des Toxines durch Oxydation begünstigt. Bei sehr giftigen Bazillen verraten üppige Entwickelung, Dicke der oberflächlichen Haut und rasche Vermehrung der Alkalescenz eine reichliche Diphtherinbildung. Die Gegenwart geringer Mengen vergährbaren Zuckers veranlasst Säurebildung; die gebildete Säure wird aber bald neutralisiert; die Kultur wird wieder alkalisch — und jetzt beginnt erst die Toxinbildung. Bei reichlicheren Mengen von Zucker bleibt die Reaktion dauernd sauer, das Wachstum der Bazillen ist dürftig, und es wird kein Gift gebildet.

Das Diphtheriegift wird bei 100° in 20 Minuten zerstört. Luft und Licht rufen leicht darin Veränderungen hervor — Licht für sich allein ist schon weniger gefährlich. Säuren vermindern die Toxicität, und dieselbe lässt sich nachher durch Neutralisation nie mehr völlig wiederherstellen. Phenol und Borax vermindern etwas die Energie des Giftes, Antipyrin und Jod-Jodkalilösung noch mehr. Durch Chlorcalcium wird das Diphtherin im Filtrate von Kulturen noch leichter mit zu Boden gerissen als Tetanin. Wenn es sich auf dem dabei gebildeten phosphorsauren Kalke einmal niedergeschlagen hat, so wird es dadurch luft- und hitzebeständiger. Auch hier kann Carmin zum Fixieren verwandt werden, wobei zu beachten ist, dass merkwürdiger Weise manche Carminsorten, die Tetanin gegenüber wirkungslos sind, sich sehr wohl mit Diphtherin verbinden können (Stoudensky)[2].

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. IX. 1895.
2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899.

Chemisch reines Diphtheriegift, dessen Darstellung bis jetzt noch nicht gelungen ist, muss ganz ausserordentlich wirksam sein. 1 ccm einer filtrierten Kultur liefert 0,01 g Trockenrückstand, der durch Glühen noch 0,0004 g organische Substanz verliert: Wieviel Toxin mag nun wohl in diesen 0,0004 g enthalten sein?

Die Körpersäfte von Diphtheriekranken können die spezifische Vergiftung bei Versuchstieren hervorrufen.

Martin[1]) hat nachgewiesen, dass gewisse nicht virulente Diphtheriebazillen, die man aus dem Rachen von Erkrankten isoliert, trotzdem Diphtherin *in vitro* erzeugen können: also *in vivo* ungefährliche Organismen können *in vitro* Gifte produzieren. Derselbe Autor hat gefunden, dass Kulturen, die in Collodiumsäckchen im Peritoneum des Kaninchens gezüchtet werden, gleichzeitig sowohl an Virulenz für diese Tierart, als auch an Toxicität zunehmen.

Choleragift. (Ransom[2]), Metschnikoff, Roux und Salimbeni[3]).) Das Vorhandensein desselben beim Menschen, bezw. den Versuchstieren kann man mittelst der erwähnten Säckchen nachweisen oder auch durch Einimpfung der Körpersäfte von Cholerakranken (Bosc)[4]) oder endlich durch Einspritzung des filtrierten Leibesinhaltes von jungen, mit experimenteller Cholera infizierten Kaninchen. Letztere Flüssigkeiten sind aber viel weniger toxisch als das aus Kulturen gewonnene Gift. Zur Darstellung des letzteren benutzt man am besten — in dünner Schicht — Wasser, das 2 pCt. Pepton, 1 pCt. Kochsalz und 2 pCt. Gelatine enthält: die Vibrionen bilden darin rasch eine dicke, oberflächliche Haut, und die Giftmenge erreicht ihr Maximum am 3. oder 4. Tage; 0,3 ccm sind dann tötlich für je 100 g Meerschweinchen. Das Toxin ist wenig empfindlich gegen Siedehitze, um so mehr aber gegen Luft und Licht.

Pyocyaneusgift. (Wassermann[5]).) Zu dessen Darstellung lässt man die Kulturen 40 Tage lang im Brutschrank und tötet dann die Keime durch Toluol. 0,5 ccm davon

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XII. 1898.

2) Deutsche med. Wochenschrift. 1895.

3) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. X. 1896.

4) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. IX. 1895.

5) Zeitschrift für Hygiene. Bd. XXII. — Deutsche med. Wochenschrift. 1897.

töten ein Meerschweinchen intraperitoneal. Siedehitze zerstört es rasch.

Typhoidgift. (Chantemesse[1].) Als Nährboden benutzt man eine Milzmaceration, wozu man etwas menschliches, defibriniertes Blut hinzugesetzt hat, oder man lässt eine Milz durch einen Schweinemagen verdauen und setzt dann etwas Pepton zu. Bei reichlicher Luftzufuhr bildet sich eine üppige Oberflächenkultur. Vom 5.—6. Tage an nimmt die Giftmenge nicht mehr zu. 1 ccm des Filtrats ist intraperitoneal für 80 g Meerschweinchen tötlich. Luft, Licht und Concentration sind für das Gift gefährlich, noch mehr aber die Siedehitze. Weinsäure schwächt es ab, doch gewinnt es seine Kraft durch Neutralisation wieder. — Das Gift des Colibazillus ist noch wenig untersucht.

Pestgift. (Roux[2].) — Man züchtet zu seiner Darstellung den Yersin'schen Bazillus in Bouillon mit 0,5 pCt. Gelatinezusatz und lässt nach Zufügung von Toluol maccerieren. Wenn man das Filtrat mit Ammoniumsulfat präcipitiert, erhält man ein Pulver, wovon $^1/_4$ mg eine Maus tötet. Dieses Toxin wird schon bei 70° stark verändert.

Milzbrandtoxin. (Marmier[3].) Zu seiner Darstellung muss die Nährlösung auf 1 Liter Wasser 40 g Pepton (ohne Albumosen), 40 g Glycerin, 15 g NaCl, 0,5 g Kaliumphosphat und 0,2 g Natriumphosphat enthalten. Die Trennung des Toxines ist schwierig. Es wirkt auf verschiedene Tiere, wird bei 100° abgeschwächt, durch Belichtung bei gleichzeitigem Luftzutritt, ferner durch Chlorcalcium, Hypochlorite, Goldchlorid und Jod-Jodkaliumlösung zerstört.

Nach Marmier bildet sich das Gift besser bei 20° als bei 36°; die Absonderung desselben scheint mit einer Schädigung der Bazillen zusammenzuhängen.

Pneumokokkengift. — Kulturen oder Filtrate von macerierten Organen sind meist wenig wirksam. Wir selbst konnten aus Kulturen ein Filtrat gewinnen, wovon 0,5 ccm für je 100 g Kaninchen tötlich sind.

Streptokokkengift. — Marmier hat dasselbe mit seinem eben erwähnten Nährboden dargestellt, Marmorek[4])

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VI. 1892.
2) La Semaine Médicale. 1897. p. 27.
3) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. IX. 1895.
4) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. IX. 1895.

mit einer Mischung von Bouillon und Serum. van de Velde[1]) hat ein Toxin dargestellt, das einer Temperatur von 120° widersteht. Das von uns selbst dargestellte Präparat war aber nicht stärker als dasjenige der Pneumokokken.

Hühnercholeragift. Schon Pasteur konnte durch Filtrate von Kulturen die charakteristischen Symptome der Krankheit bei Hühnern erzeugen. Ein derartiges von uns dargestelltes Präparat war für Tauben in Dosen von 0,5 ccm und weniger (pro 100 g Gewicht) tötlich.

Influenzagift[2]). Die Filtrate von Kulturen sind am 8. Tage am meisten toxisch, man muss aber 8 ccm davon einimpfen, wenn man ein Meerschweinchen intraperitoneal töten will. Die Toxicität verschwindet darin selbst bei niedrigen Temperaturen rasch.

c) Tuberkulin und Malleïn (Koch — Helman und Kalning).

Dies sind wirkliche Extrakte von Bakterienleibern und keine eigentlichen Toxine. Doch haben sie trotzdem eine spezifische Wirkung. Zur Tuberkulingewinnung säet man den Koch'schen Bazillus auf Bouillon aus, der 4 pCt. Glycerin enthält. Darauf wächst er als dicke Haut. Nach 6 Wochen wird die Kultur sterilisiert, filtriert und auf den 10. Teil eingedickt. Das ist das rohe, durch seinen blumigen Geruch leicht erkennbare Tuberkulin.

Auch der Rotzbazillus wird am besten auf Glycerinbouillon gezüchtet. Eine Haut bildet sich dabei trotz üppigen Wachstums erst sehr spät. Nach 4 Wochen erfolgt die Sterilisation, Filtration und Eindickung des Filtrates auf $^1/_{10}$ des Volumens. Das so erhaltene Malleïn riecht widerlich.

Tuberkulin und Malleïn können auch durch Maceration der betr. Bazillen in glycerinhaltigem Wasser gewonnen werden. Beide rufen in entsprechender Dosis bei den an Tuberkulose bezw. Rotz Erkrankten 1. eine lokale, 2. eine generalisierte und 3. eine thermische Reaktion hervor und sind dadurch ein vorzügliches diagnostisches Hülfsmittel; denn sie sind in bedeutend stärkerer Dosis ohne jede Einwirkung auf Gesunde.

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. X. 1896.

2) Delius und Kolle, Zeitschrift f. Hygiene. XXIV.

d) Leukocidine.

Injiziert man staphylococcus aureus in die Kaninchenpleura, so ruft er ein an Leukocyten sehr reiches Exsudat hervor, von denen die meisten degeneriert sind. Dieses Exsudat nun bringt bei normalen Leukocyten folgende Veränderungen hervor: Zuerst wird der Kern sichtbar, dann wird das Protoplasma aufgelöst und schliesslich auch der Kern (van de Velde)[1]. Man nimmt an, dass der Staphylokokkus eine durch eine solche spezifische Wirkung auf die Leukocyten ausgezeichnete Substanz secerniert, das Leukocidin.

Erhitzt man jenes Exsudat 10 Minuten lang auf 58 bis 60°, so wird es ganz unschädlich. Nach Bail[2] ist das Leukocidin bereits in Staphylokokkenkulturen vorhanden, nur sei es schwierig darin nachzuweisen.

Auch das durch Infektion mit bac. pyocyaneus in der Leibhöhle des Meerschweinchens entstehende Exsudat ist reich an degenerierten Leukocyten und zeigt leukocide Eigenschaften. Ebenso wirken Kulturen desselben Bazillus — die Filtrate derselben sind aber unwirksam. Die Anwesenheit von lebenden Bakterienzellen scheint also notwendig zu sein (Georghiewsky)[3].

Aus dem Gesagten geht hervor, dass unsere Kenntnisse der Leukocidine noch sehr lückenhaft sind.

2. In der Bakterienzelle enthaltene Gifte.

Abgestorbene Mikroorganismen sind oft toxisch, natürlich in sehr verschiedenen Dosen. 16 mg Hühnercholerabazillen töten ein Meerschweinchen intraperitoneal. 4 mg von Bakterien der Schweineseuche (pneumo-enteritis) töten ein Huhn intraperitoneal; von Schweinerotlaufbazillen muss man dagegen den Bodensatz einer Kultur von 300 ccm injizieren, um eine Maus subkutan zu töten (Voges)[4].

Die Leiber der Mikroorganismen rufen bald eine akute oder chronische Vergiftung hervor, bald einen Abszess oder

---

1) La Cellule. Vol. X u. XI. — Annales de l'Institut Pasteur. Bd. X. 1896.

2) Berliner klin. Wochenschrift. 1897. No. 41. — Archiv für Hygiene. Bd. XXX.

3) Annales de l'Institut Pasteur. Vol. XIII. 1899.

4) Zeitschrift f. Hygiene u. Infektionskr. Bd. XXIII. 1896.

eine Granulationsgeschwulst. Abszesse treten oft auf, wenn man sie in steigenden Dosen zwecks Ueberimmunisierung subkutan injiziert, so z. B. beim Typhoidbazillus oder dem Choleravibrio. Tote Tuberkelbazillen rufen typische Tuberkulosen hervor. Eine bestimmte Beziehung zwischen der Empfänglichkeit für lebende Bazillen und der Empfindlichkeit gegenüber derselben Spezies im toten Zustande kennen wir noch nicht. Ist doch z. B. die Maus das empfänglichste Tier für Schweinerotlauf! Andererseits ruft der Gonokokkus bei dem dagegen immunen jungen Kaninchen eine typische eitrige Conjunctivitis hervor, vermag sich aber dabei nicht zu vermehren, sondern wird rasch von der Mucosa resorbiert. Es kann sich also dabei nur um eine toxische Wirkung handeln, daher verhalten sich auch abgetötete Gonokokken genau wie lebende (Morax).

Die Darstellung der hier in Betracht kommenden Gifte hat man teils durch Maceration, teils durch Expression versucht. Zur Gewinnung des Milzbrandtoxines digerierte Marmier[1]) die Bazillen mit 20 %igem Alkohole, der einige Tropfen Aether enthielt. Von anderer Seite wird das Glycerin bevorzugt, um die intracellulären Toxine zu extrahieren (Pneumokokkengift, Tuberkulin, Malleïn). Lustig und Galeotti[2]) endlich behandeln, in Anlehnung an ein früher angegebenes Verfahren von Buchner, die Pestbazillen mit schwachem Alkali, präcipitieren dann das Filtrat mit schwacher Essigsäure und lösen nachher den Niederschlag mit stark verdünnter Sodalösung wieder auf. Hahn[3]) stellt nach Analogie des Buchner'schen Hefesaftes seine „Plasmine“ in der Weise dar, dass er die Kulturen mit Sand und Infusorienerde zerreibt, das Ganze mit destilliertem Wasser oder Salzwasser oder 20 %iger Glycerinlösung sich vollsaugen lässt und diesen Brei dann einem Drucke von 400—500 Atmosphären unterwirft. So dargestellte Plasmine sind teils deutlich toxisch (Choleraplasmin), teils nur ganz unbedeutend (Typhoidplasmin).

Wenn wir nun fragen, ob diese Art Gifte ein oder mehrere toxische Prinzipien darstellen, so können wir, da eine exakte Antwort darauf heute noch nicht möglich ist, zunächst nur folgendes sagen. Die ein leicht diffundierendes,

---

1) Marmier, Annales de l'Institut Pasteur. 1897.
2) Deutsche med. Wochenschrift. 1897.
3) Münchener med. Wochenschrift. 1897.

spezifisches Toxin besitzenden Mikroorganismen enthalten hiervon natürlich auch eine bestimmte Menge innerhalb ihrer Zelle, daneben aber noch ein indifferentes, nicht spezifisches Gift. Wenn man z. B. dem Löffler'schen Bazillus mit Chlorammoniumlösung alles Diphtherin entzieht und ihn dann ausgiebig zuerst mit destilliertem Wasser, darauf mit physiologischer Kochsalzlösung auswäscht, so kann man damit nachher immer noch, selbst nach vorherigem Auskochen, Meerschweinchen töten, aber es handelt sich dann nicht mehr um eine typische Diphtherievergiftung; auch kann man nicht mehr damit immunisieren (Brieger)[1]. Buchner hat schon längst darauf aufmerksam gemacht, dass die Mikroorganismen gewisse „Proteïne" enthalten, die einander sehr nahe stehen und starke, ja selbst toxische Reize ausüben können; auf diese Körper muss ein Teil der lokalen und allgemeinen Störungen bezogen werden, die abgetötete Bazillen hervorrufen; und sie sind es auch, die bei alten Kulturen in flüssigen Nährböden in Lösung gehen: sie sind aber nicht spezifisch.

In derselben Weise enthalten die pathogenen Organismen (wie z. B. Choleravibrionen), welche das Toxin im Innern der Zelle festhalten und es nicht so leicht diffundieren lassen, ausser diesem spezifischen Toxine, (wofür der Name „Protoxin" durchaus nicht gerechtfertigt ist), noch den Buchner-schen, nicht spezifischen Körper.

Diejenigen Organismen endlich, deren Toxin überhaupt gar nicht diffundiert, schliessen in ihrem Zellinnern natürlich auch noch das nicht spezifische Prinzip ein. Es scheint nun, dass dieser letztere Bestandteil gegenüber dem ersteren um so mehr an Bedeutung gewinnt, je mehr man sich den Hefen und Schimmelpilzen nähert; dabei nimmt gleichzeitig die Virulenz successive ab.

Bei sephthämieartigen Erkrankungen sind die Körperflüssigkeiten nach Sterilisation oft noch toxisch. Die Ursache davon sind die in Lösung gegangenen Substanzen und die Bakterien selbst, und man kann durch Filtration den Anteil jedes Faktors leicht bestimmen. Roux und Chamberland[2]) haben zuerst auf die toxischen Eigenschaften von erhitztem, sporenfreiem Milzbrandblut und ebensolchen Organen hinge-

1) Deutsche med. Wochenschrift. 1896. No. 49.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. II. 1888.

wiesen; und ersterer[1]) hat später nachgewiesen, dass man dabei zur Conservierung der löslichen Toxine zweckmässiger Weise die Erhitzung durch die sterilisierende Wirkung von manchen ätherischen Körpern ersetzen kann, z. B. durch diejenige des Senföls.

Aehnliche Beobachtungen sind seitdem in grosser Zahl gemacht worden.

C. Veränderungen in der Virulenz.

Wir werden nunmehr der Reihe nach betrachten: die Steigerung, die Abschwächung, die qualitative Veränderung und endlich die Conservierung der Virulenz.

1. Steigerung der Virulenz.

Das Phänomen zeigt sich natürlicher Weise bei Epidemien — im Laboratorium bedeutet es soviel als einen bereits an eine Tierspezies angepassten Mikroorganismus dazu zu zwingen, sich noch besser anzupassen. Das Tier ist nun aber nicht einfach ein Nährboden, sondern ein Zellstaat, worin bestimmte Zellarten, die Phagocyten, den Kampf mit den parasitären Zellen aufnehmen. Sollen letztere an Kraft zunehmen, so müssen sie die Widerstandskraft der Phagocyten überwinden. Wenn man nun die Quantität der inokulierten Parasiten passend abmisst, so kann man durch successive Passagen ihre Bösartigkeit steigern, wobei man oft überraschende Resultate erhält: Eine Streptokokkenkultur, wovon vorher nur 1 ccm tötlich war, tötet später in der Dosis von 0,00000000001 ccm (Marmorek)[2]). Indessen lassen sich nicht alle pathogenen Organismen in derselben Weise variieren. Der Diphtheriebazillus, der sich bekanntlich immer nur lokal entwickelt und meist nicht generalisiert, ist keiner Passagen fähig. Der Tuberkelbazillus, welcher nur schleichende Affektionen hervorruft, steigert seine Virulenz nur sehr langsam. Bei denjenigen Bakterien dagegen, die akute Sephthämie hervorrufen (Hühnercholerabazillen, Pneumokokken) lässt sich leicht die Virulenz erhöhen.

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. V. 1891. — Transactions of the 7th Congress of Hygiene. London. 1891. T. III. p. 116.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. IX. 1895. H. 3. — Vergleiche dazu: Petruschky, Centralbl. f. Bakt. Bd. XX. 1896. p. 173 ff.

Eine Virulenzsteigerung verrät sich durch Abnahme sowohl der eben tötlichen Dosis, als auch der Inkubationszeit. Letztere kann zwar in bestimmten Fällen auf eine Stunde heruntergehen, meistens aber liegt hier die untere Grenze höher und man kann sie dann auf keine Weise weiter herabdrücken. Man pflegt dann von einem „fixierten Gift“ zu reden („virus fixe“ — Tollwut, Vaccine).

Die serienweise Inoculation ist also ein ausgezeichnetes Mittel die Virulenz zu steigern. Mitunter freilich muss man bei den ersten Passagen zu verschiedenen Kunstgriffen seine Zuflucht nehmen.

Die Methode der Collodiumsäckchen[1]) ist meist der einfachen Inoculation überlegen, und führt oft noch zum Ziele, wo diese versagt. Sie ist eine wirkliche Kultur „in vivo“, die den Mikroorganismen dadurch Anpassung an die Körperflüssigkeiten gestattet, dass sie dieselben vor der Phagocytenthätigkeit schützt.

2. Abschwächung.

Dieselbe tritt oft in unerwünschter Weise bei Kulturen ein, die als Saprophyten am Leben erhalten werden sollen. Manche Arten verlieren überhaupt rasch ihre Virulenz (z. B. Streptokokken), andere behalten dieselbe vorzüglich (Schweinerotlaufbazillen). Solche, deren Virulenz sich nur schwer steigern lässt, halten dafür den gewöhnlichen Grad derselben um so energischer fest (Staphylokokken), während diejenigen, bei denen eine Steigerung leicht zu erreichen ist, dafür auch um so rascher auf unsern künstlichen Nährböden abgeschwächt werden. Metschnikoff, Roux und Salimbeni[2]) haben nachgewiesen, dass Choleravibrionen durch die Methode der Säckchen eine beständigere Virulenz erlangen, als bei intraperitonealer Einimpfung. Die Art, wie die Virulenz erworben wurde, ist also nicht gleichgültig.

Die Virulenz kann ferner durch mancherlei ungünstig beeinflusst werden. Zunächst muss man dabei die vorübergehende, sozusagen individuelle Abschwächung (affaiblissement) von der dauernden, vererbbaren (atténuation) unterscheiden. Im ersteren Falle kehren die Tochterkolonien wieder zum

---

1) Metschnikoff, Roux und Taurelli-Salimbeni, Annales de l'Institut Pasteur. Vol. X. 1896.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. X. 1896.

ursprünglichen Virulenzgrade zurück, im letzteren halten sie den einmal erreichten Grad der Abschwächung fest. Allgemein gültige Regeln lassen sich bis jetzt für beide Arten von Abschwächung noch nicht aufstellen.

Durch Veränderung in der Virulenz gelangt man zu den Vaccinen, eine Thatsache, mit der immer der Name Pasteur verknüpft bleiben wird.

Die Veränderungen in dieser Beziehung sind unabhängig von denjenigen anderer Funktionen: dem Gährungsvermögen, der Licht- oder Farbstoffproduktion u. s. w. Wir wollen die dafür gültigen Bedingungen jetzt im Einzelnen betrachten.

Temperatur. — Dass Erwärmung abschwächend wirken kann, hat schon Toussaint[1]) konstatiert (1880). Chauveau[2]) erhitzte defibriniertes Milzbrandblut in verschlossenen Pipetten 18 Minuten lang auf 50° und erhielt so seine erste Vaccine, eine stärkere zweite Vaccine gewann er durch 9—10 Minuten langes Erhitzen. Bei sporenhaltigen Organismen nimmt die Virulenz erst bei höherer Temperatur ab. Arloing, Cornevin und Thomas[3]) stellten ihre 1. Rauschbrandvaccine dadurch dar, dass sie das „Arloing'sche Pulver" 7 Stunden lang auf 100—104° erhitzten und die stärkere 2. Vaccine durch 7 stündiges Erhitzen auf 90—91°. Jenes Pulver gewinnt man, indem man Rauschbrandtumoren trocknet, pulverisiert und dann durch ein Sieb gehen lässt — was übrigens auch schon eine Art von Abschwächung ist. — Bei dem ganzen Verfahren handelt es sich nach Leclainche[4]) überhaupt nicht um eine Abschwächung, sondern um eine Zerstörung des den Sporen anhaftenden Toxines. Wenn man nun die reinen Sporen (d. h. die Sporen ohne Toxin) inoculiert, so können sie nur soweit auskeimen als zur Vaccination gerade notwendig ist.

Bei höherer Temperatur gezüchtete Kulturen können zuweilen ebenfalls als Vaccine dienen.

Temperatur und Luftzutritt. (Pasteur'sche Methode der Abschwächung). Züchtet man die Bazillen

1) Toussaint, Procédé de vaccination contre le charbon. Séance de l'Acad. de Méd. de Paris du 3 août 1880.

2) C. r. de l'Acad. des scs. T. XCVI. 1883. p. 553ff. p. 678ff.

3) Arloing, Cornevin et Thomas, Le charbon symptomatique du boeuf. 2. Ed. 1887.

4) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIV. 1900.

der Hühnercholera und des Schweinerotlaufs bei 35—37° unter reichlicher Luftzufuhr, so verlieren sie allmählich ihre Virulenz. Nimmt man nun von einem gewissen Zeitpunkt ab jeden Tag eine Spur von jenen Kulturen und legt damit neue Kulturen an unter gewöhnlichen Bedingungen, so erhält man so eine ganze Staffel von abnehmenden Virulenzgraden, von denen zwei passend ausgewählte Sorten ausgezeichnete Vaccinen darstellen. Schaltet man die eine von jenen beiden Bedingungen aus, so tritt keine wesentliche Abschwächung ein.

Diese Methode ist auch für Milzbrandbazillen mit einer kleinen Abänderung anwendbar. Da dieselben bei 35—39° Sporen bilden, die überhaupt nicht abgeschwächt werden können, so ist dadurch jede Wirkung von vornherein ausgeschlossen. Daher züchtete Pasteur die Kulturen einfach bei 42—43°, wo sie keine Sporen bilden können. So kann man denn auch hierbei jene Scala der verschiedenen Virulenzgrade herstellen, worunter man sich zwei zur Vaccine geeignete Sorten aussucht. Diese bilden nun wieder bei 35 bis 37° Sporen, welche den einmal erreichten Grad der Abschwächung festhalten. Das ganze Verfahren ist umständlicher, und die Abschwächung braucht viel längere Zeit als beim Schweinerotlauf und der Hühnercholera, dafür ist aber auch das endliche Resultat — eben wegen der Sporenbildung — viel dauerhafter.

Austrocknung. (Pasteur'sche Methode). — Ausgetrocknete Mikroorganismen verlieren bald mehr oder weniger ihre Virulenz. Trocknet man das Rückenmark von Tieren, die an Rabies zu Grunde gegangen sind, bei 23° und Luftzutritt, so kann man so eine Serie von Vaccinen gewinnen, die, hinter einander eingeimpft, Immunität gegen Rabies erzeugen, und zwar selbst noch nach dem Biss (Pasteur)[1]. Das ausgetrocknete Mark wird schon nach 5—6 Tagen avirulent; man beginnt aber zunächst die Impfungen mit Mark vom 14. Tage, steigt dann zu solchem vom 13. Tage herunter u. s. w. bis zu 3 Tage altem Marke.

Licht. Druck. Komprimierter Sauerstoff. Diese

---

1) Comptes rend. de l'Acad. des scs. T. XCII. 1881. — XCV. 1882. — XCVIII. 1884. — CI. 1885. — CII. 1886. — CIII. 1887. — CVIII. 1889.

Mittel sind von Arloing[1]) und Chauveau[2]) zur Darstellung von Milzbrandvaccinen verwandt worden; indessen haben letztere keine praktische Verwendung gefunden.

Reaktion und Zusammensetzung der Nährböden. — Zu starke Acidität oder Alkalescenz, mögen sie von vornherein bestanden haben oder sich erst durch das Wachstum der Mikroorganismen ausgebildet haben, setzen die Virulenz herunter und können nach mehreren Passagen sogar eine bleibende Abschwächung erzeugen. — Manfredi[3]) fand, dass Milzbrandbazillen in Nährböden, die $^1/_3$—$^2/_3$ des Volumens an Fetten enthalten, rasch alle Aktivität verlieren.

Antiseptica. Roux und Chamberland[4]) haben bewiesen, dass Milzbrandbakterien durch Zusatz von Antisepticis zu den Nährböden abgeschwächt werden (Phenol 1 : 600—1 : 1200; Kaliumbichromat 1 : 1200—1 : 1500) und dass sich dies selbst bei den Sporen erreichen lässt, wenn man darauf Schwefelsäure im Verhältnis von 1 : 200 bei 35° lange Zeit einwirken lässt.

3. Qualitative Veränderungen.

Wenn man die Virulenz eines Mikroorganismus, der für 2 Tierspecies A und B pathogen ist, gegenüber A (durch Passagen) steigert, so wird dadurch meist seine Virulenz gegenüber B nicht verändert, manchmal nimmt sie auch ab, noch seltener aber zu. So wird der Bazillus des Schweinerotlaufes nach mehrfacher Passage durch ein Kaninchen weniger virulent für das Schwein; und das Wutgift wird schwächer, wenn man es mehrmals durch Affen schickt (Pasteur)[5]). Andererseits wird derselbe Bazillus des Schweinerotlaufs durch die Passage durch Tauben virulenter für das

---

1) Archives de physiologie. T. VII. 1886. p. 209.

2) Compt. rend. de l'Acad. des scs. T. XCVIII. 1884. — C. 1885. — CVIII. 1889.

3) Vergl. die Besprechung der betr. Arbeit in: Annales de l'Institut Pasteur. Bd. I. 1887. p. 404.

4) Comptes rend. de l'Acad. des scs. 1883. T. XCVI. p. 1088 ff. und 1410 ff.

5) Compt. rend. de l'Acad. des scs. T. XCVIII. 1884. p. 457. — p. 1229.

Schwein (Pasteur)[1]. Letzteres wird zwar von Voges betritten, doch kann man nicht wohl an Pasteur's Ermittelungen zweifeln, und beide werden wohl unter verschiedenen Bedingungen experimentiert haben. Wenn Voges gegen die Annahme Front macht, dass Steigerung der Virulenz gegenüber einer Tierart auch solche gegenüber anderen Tierarten bedinge, so hat er darin zweifellos recht. Rotlaufbazillen, die an Kaninchen angepasst sind, töten weder Maus noch Taube; wenn sie an die Maus gewöhnt werden, so sind sie dann für das Schwein ungefährlich; und nach Gewöhnung an das Schwein sind sie nicht einmal mehr für eine Maus immer sicher tötlich (Voges). Für Kaninchen supervirulente Streptokokken sind für den Menschen ungefährlich (Koch und Petruschky)[2]. Bei einer Passage durchs Huhn halten die Bakterien der Hühnercholera genau den Grad ihrer Virulenz gegenüber Meerschweinchen fest (Voges)[3]; ja, wenn Choleravibrionen daran gewöhnt werden, typische intestinale Cholera bei jungen Kaninchen hervorzubringen, so werden sie dadurch für das Meerschweinchen intraabdominell durchaus nicht gefährlicher (Metschnikoff)[4].

Daraus folgt, dass man, wenn ein Virus gegenüber einer bestimmten Tierspezies oder einem bestimmten Organsystem (z. B. gegenüber dem Darmtraktus) verstärkt werden soll, es an diese spezielle Art bezw. dieses Organsystem gewöhnen muss. So hat sich in der Natur der ovoide Bazillus, der Erreger der hämorrhagischen Sephthämie an verschiedene Tierarten angepasst und dadurch ebenso viele qualitativ verschiedene Virulenzarten erzeugt (Nocard und Leclainche[5]), Lignières); und so ist es zu einer Differenzierung der verschiedenen auf Streptokokken und Colibazillen beruhenden Krankheiten, der menschlichen und tierischen Tuberkulose gekommen. Was letztere betrifft, so war es bekanntlich bis vor kurzem unmöglich, das Virus für Vögel in dasjenige für

1) Compt. rend. de l'Acad. des scs. séance du 4 déc. 1882.

2) Zeitschr. für Hygiene. Bd. XVII. — Centralbl. f. Bakteriolog. Bd. XVII. S. 560.

3) Zeitschr. f. Hygiene und Infekt. Bd. XXIII. 1896.

4) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. X. 1896.

5) Nocard et Leclainche, Les maladies microbiennes des animaux. Paris. 1896. p. 87 ff.

den Menschen überzuführen und umgekehrt. Nocard[1]) hat nun jüngst den Erreger der menschlichen Tuberkulose in Collodiumsäckchen im Peritoneum von jungen Hühnern gezüchtet: nach 3 Passagen von je 4 Monaten erlangte derselbe die Charaktere des Bazillus der Geflügeltuberkulose.

Handelt es sich um Tiere, deren zu hohe oder zu niedrige Temperatur ein Hindernis für die Entwickelung eines Mikroorganismus bildet, so kann man letzteren mitunter dadurch infektiös machen, dass man ihn an die ungewohnte Temperatur allmählich gewöhnt. So hat Dieudonné[2]) Frösche milzbrandempfänglich machen können, indem er die Bazillen vorher an die Temperatur von 10° gewöhnte und auch Tauben, nachdem die Bakterien bei 42° zu wachsen gelernt hatten. Diese experimentell erzeugten Aenderungen in der Virulenz entsprechen durchaus den analogen Aenderungen in dem Vermögen Farbstoffe zu erzeugen, was derselbe Forscher experimentell untersucht hat (s. o. S. 88).

4. Conservierung der Virulenz.

Die Virulenz geht leichter verloren als selbst die Lebensfähigkeit, es sei denn, dass man die betreffenden Bakterien oft durch den Tierkörper schickt oder die Methode der Collodiumsäckchen anwendet. Zu vermeiden sind dabei jedenfalls Hitze, Licht, Luft, zu hohe Aciditäts- oder Alkalescenzgrade; feste Nährböden sind dafür besser als serumhältige Flüssigkeiten; ausserdem soll man dazu nur üppige Kulturen verwenden. Den Einfluss der Nährlösungen auf die Virulenz zeigt recht deutlich eine Beobachtung von Marmorek bezüglich der Streptokokken, deren Virulenz bei folgenden Zusammensetzungen progressiv abnimmt: 1. Menschliches Serum 2 Teile, Bouillon 1 Teil; 2. Eselserum 2 Teile, Bouillon 1 Teil; 3. Pferdeserum 2 Teile, Bouillon 1 Teil. Ersetzt man das menschliche Serum durch Ascitesflüssigkeit, so muss man auf 1 Teil davon 2 Teile Bouillon nehmen. Dies ist eine vorzügliche Illustrierung der ausserordentlichen Empfindlichkeit der Mikroorganismen für die ihnen zu Gebote stehenden Nahrungsmittel.

Die Sporen bewahren den erreichten Grad der Virulenz viel besser als die betreffenden vegetativen Formen. Man

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XII. 1898. p. 161.

2) Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte 1894.

kann sie selbst trocken aufbewahren, wie das Arloing'sche Pulver[1]) beweist, oder die Methode, Milzbrandsporen auf Seidenfäden angetrocknet aufzubewahren. Doch ist es dabei empfehlenswert, den Einfluss von Luft und Licht auszuschalten.

Organsäfte und ähnliche pathologische Flüssigkeiten hebt man am besten in sorgfältig verschlossenen kleinen Pipetten auf. Stücke von Eingeweiden werden in neutralem Glycerin (von 33° Baumé) aufbewahrt, wie das Roux für das Rabiesgift angegeben hat. Glycerin eignet sich auch für manche Arten von Lymphe (Vaccine, Schafblattern). Kochsalzlösung ist ein sehr unsicheres Mittel; ausserdem ist dieselbe nur bei völlig aseptischen Organstücken brauchbar. In allen vorher erwähnten Fällen ist der Gebrauch des Eisschrankes zu empfehlen, worin die Conservierung mehr oder weniger lang möglich ist. Als wirklich zuverlässiges Mittel soll man aber nur genügend oft wiederholte Passagen ansehen.

VII. Abriss der Physiologie der Protozoen.

1. Amöben.

Die Reinkultur derselben, ihre Trennung von anderen Organismen, die mit ihnen in den Exkreten, im Wasser, im Boden zusammenleben, ist oft versucht worden. Einige Arten sind wohl kultivierbar, bald auf dem einen, bald auf dem andern Nährboden, ohne dass man recht weiss warum; ebenso sicher erscheint es, dass die Amöben als unentbehrliches Nährmittel lebende Bakterien verlangen. Als Nährböden können wir folgende Zusammensetzungen anführen:

1. Man befreit Agar-Agar durch wiederholtes Auswaschen in destilliertem Wasser von jeder Spur von anhaftender organischer Substanz; fügt dann 0,5 pCt. Natrium-Ammoniumphosphat hinzu; 0,5 pCt. Chlorkalium und eine Spur frisch gefällten, kohlensauren Kalkes (Beijerinck)[2]). 2. Man löst von Fucusarten gewonnene Gelée zu 5 pCt. in Wasser oder Bouillon, macht dann das Ganze stark alkalisch, um jede Bakterienentwickelung möglichst zu hemmen (Celli

1) S. o. S. 139.

2) Centralblatt für Bakteriologie. Bd. XIX. 1896. S. 257.

und Fiocca)[1]. 3. Agar-Agar mit Heu- oder Strohaufguss (Schardinger)[2]. 4. Kartoffeln mit oder ohne Alkalizusatz (Celli und Fiocca, Gorini)[3] etc. Nach Casagrandi und Barbagallo[4]) gelingt die Kultur nur mit saprophytischen Arten, nicht aber bei den an Parasitismus oder Commensalismus gewöhnten Spezies, wie z. B. bei amoeba coli. Frosch[5]), der ebenfalls annimmt, dass für eine Züchtung die gleichzeitige Anwesenheit von Bakterien nötig ist, hat eine Amöbe des Bodens in der Kultur eines besonderen Bazillus gezüchtet. Er beobachtete dabei, dass die Rhizopoden sich von lebenden Bakterien nähren, und dass das Filtrat der Kulturen, ja selbst abgestorbene Mikroorganismen ihnen zur Ernährung nicht genügen. Zur Isolierung bediente er sich der mindestens 2 Wochen alten, encystierten Formen, die widerstandsfähiger sind, als die erwachsenen Zellen oder junge Cysten, und befreite sie dadurch von den andern Keimen, dass er eine ziemlich stark alkalische Lösung 3 Tage lang darauf einwirken liess.

Die Amöben bedürfen also, wenigstens unter gewissen Bedingungen, lebender Organismen zu ihrer Ernährung. Man weiss schon längst, dass sie Fremdkörper, die in den Bereich ihrer Aktion geraten, mit grosser Leichtigkeit verschlingen. Im intestinum tenue verschluckt die amoeba coli verschiedene Bakterienarten, rote und selbst weisse Blutkörperchen: Phänomene, die durch die Beweglichkeit der Rhizopoden genügend erklärt werden.

Im Ruhezustand behalten die Amöben ihre sphärische Gestalt bei, oder schicken nur wenig Protoplasmafortsätze aus. Zum Ergreifen von kleinen Körperchen dienen die Pseudopodien, welche dieselben zuerst umgeben, dann sich selbst verkürzen und auf diese Weise jene mitten in das Plasma hineinziehen (cf. Fig. 20).

---

1) Estratto dal Bullettino della R. accademia medica d. Roma. Anno XXI. 1894—95. Fasc. V. — Centralbl. f. Bakteriolog. Bd. XIX. 1896. p. 537.

2) Centralbl. f. Bakteriolog. Bd. XIX. 1896. S. 538ff.

3) Centralbl. f. Bakteriolog. Bd. XIX. 1896. S. 785.

4) Centralbl. f. Bakteriolog. Bd. XXI. 1897. S. 579ff.

5) Centralbl. f. Bakteriolog. Bd. XXI. 1897.

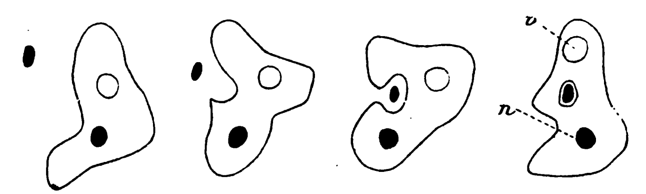


Fig. 20. — Amöbe, die eine Algenzelle verschlingt (Verworn). — n: Kern. — v: contractile Vacuole.

Zur Fortbewegung können sich die Amöben auch ausdehnen; wenn sie in dieser Weise genügend vorangerückt sind, so wird der Inhalt plötzlich aus der Zelle ausgestossen, womit eine Ortsveränderung Hand in Hand geht. Die Pseudopodien dienen auch zur Befestigung auf festen Körpern.

Die Amöben scheinen sich auf die Stellen hinzubewegen, die ihnen am meisten zusagen. Das Licht verscheucht sie; mässige Temperaturerhöhung vermehrt ihre Beweglichkeit — auch Elektricität soll sie beeinflussen (Verworn). Man hat auch vielfach die Wirkung von chemischen Agentien auf sie sie untersucht. Im Allgemeinen ruft jeder schädigende Einfluss sofort die Rückkehr zur Kugelform hervor.

Die verschiedenartigsten Körper werden unterschiedslos verschluckt; die nicht nahrhaften werden dann aber wieder ausgestossen, während andere durch intracelluläre Verdauung, also typische Phagocytose, resorbiert werden. Es bildet sich dabei inmitten des alkalisch reagierenden Protoplasmas ein sauer reagierendes Sekret, wie man sowohl mit Lackmus als mit Alizarinsulfosäure nachweisen kann (Metschnikoff[1]), Le Dautec)[2]).

Die Amöben sterben bei ca. 40° ab, ferner in zu concentrierten Lösungen; doch können sie sich bei allmählicher Steigerung der Concentration auch an sonst schädliche Zusammensetzungen des Nährbodens gewöhnen. So können Süsswasseramöben, die sonst in 1 %iger Kochsalzlösung sterben, schliesslich sich an eine 4 %ige Lösung gewöhnen, und Seewasseramöben können bei allmählicher Verdampfung des Wassers schliesslich 10 pCt. NaCl vertragen.

Zum Leben ist die Aktion des Kernes unerlässlich:

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. III. 1889. p. 25—29.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. IV. 1890. S. 776ff.

schneidet man eine Amöbe in zwei Teile, so bleibt nur der kernhaltige Teil am Leben.

Die Amöben treten auch als Parasiten auf (bei Dysenterie und Leberabscessen), aber immer nur extracellulär. Sie sind also „Histozoën", aber nicht „Cytozoën". Nach Casagrandi und Barbagallo[1]) sind die pathogenen Arten durch die Abwesenheit der contractilen Vacuole und die Vielheit der Zellkerne in den Cysten ausgezeichnet.

2. Sporozoën.

Im parasitären Zustande sind dies „Cytozoën". Die Sarkosporidien können Toxine bilden (Laveran und Mesnil)[2]). Frische, aus dem Oesophagus des Hammels isolierte Sarkosporidien töten rasch das Kaninchen subkutan, sobald die sie umgebende Hülle zerrissen ist — andernfalls ist der Verlauf der Infektion verlangsamt. Mit Wasser oder Glycerin kann man ein Toxin extrahieren (das Sarkocystin), wogegen das Kaninchen sehr empfindlich, die meisten andern Laboratoriumstiere ganz unempfindlich sind. Dieses Toxin wird durch Hitze zerstört, durch Jod-Jodkaliumlösung oder Hypochlorite abgeschwächt. Glycerinauszüge sind nach halbstündigem Erhitzen auf 80° noch etwas wirksam; wässrige Extrakte dagegen, die 20 Minuten auf 85° erhitzt werden, werden dadurch ganz unwirksam. Das Gift wird weder durch die Hirn- noch die Muskelsubstanz des Kaninchens gebunden.

Die Entwickelung der Coccidien ist so kompliziert, dass manche Arten den ganzen Cyklus ihres Lebens nicht bei dem Wirte vollenden können, den sie infiziert haben. Die Haematozoën des Menschen (Malaria), des Rindviehs, bezw. der Bovinen (Texasfieber), und des Geflügels lassen sich auf wirbellose Tiere übertragen, und umgekehrt diejenigen der wirbellosen Tiere auf die Vertebraten.

3. Infusorien.

Die parasitischen Arten sind hierbei „Histozoën". Die Infusorien sind sehr empfindlich gegen Aenderungen des Nährbodens. Doch kann man sie ziemlich leicht an ur-

1) Centralbl. f. Bakteriologie. Bd. XXI. 1897. p. 579ff.

2) Comptes rend. de la Société de Biologie. 1899. 1900 (?).

sprünglich schädliche Flüssigkeiten allmählich gewöhnen (Haffkin)[1]. Auch vermögen sie sich ziemlich hohen Temperaturen anzupassen. So konnten nach Dallinger[2] Infusorien, die sich sonst gewöhnlich bei 15,5° entwickeln, schliesslich eine Wassertemperatur von 70° vertragen. Gleichzeitig damit fand eine zunehmende Condensation des Protoplasmas statt — was dem entspricht, was wir schon bei Bakterien beobachtet hatten. Die obligaten Parasiten unter den Infusorien sterben rasch ausserhalb des Wirtes. Alles deutet übrigens darauf hin, dass sie nur im Körper der wirbellosen Tiere fortkommen.

Was Chemotaxis, Thermotaxis etc. und das merkwürdige Phänomen der Merotomie betrifft, so müssen wir in dieser Beziehung auf Spezialwerke über Infusorien verweisen.

4. Myxomyceten.

Dem Vorhergehenden müssen wir noch ein Wort beifügen über diese interessanten Organismen, welche die Charaktere von Pflanzen und Tieren in sich vereinigen. Das soll uns gleichzeitig als Uebergang von der Physiologie der Mikroorganismen zu derjenigen der Leukocyten dienen.

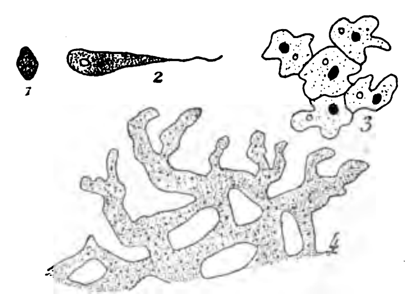


Fig. 21. — Myxomyceten. — 1. Spore. — 2. Zoospore. — 3. Amöben, die in der Fusion begriffen sind. — 4. Plasmodium.

Im Plasmodiumstadium sind die Myxomyceten kolossale Amöben, die eine Ausdehnung von mehreren Centimetern er-

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. IV. 1890. S. 363ff.

2) Journal of the R. Micr. Soc. III. 1880. p. 1—15.

reichen können. In ihrem Innern finden sich zahllose Kerne. Unter gewissen Umständen tritt die Bildung von Sporen ein, welche beim Auskeimen Zoosporen hervorbringen und durch Verlust der Cilien schliesslich zu Amöben werden. Dann tritt das Phänomen der Fusion von zahlreichen Amöben auf, woraus die charakteristische Plasmodienform hervorgeht. Dies sind glasig-schleimige, von einem Reticulum durchsetzte Massen von weisser, gelber oder rotbrauner Farbe (Fig. 21).

Man trifft sie auf Blättern und Zweigen an, die in Zersetzung begriffen sind, in der Gerberlohe (aethalium septicum) etc. Bei aufmerksamer Beobachtung bemerkt man, dass sie Gestalt und Ort verändern können. Was den anatomischen Bau betrifft, so besitzen sie ein Ectoplasma, das die Pseudopodien aussendet, und ein Endoplasma, in dem man lebhafte Strömungen wahrnehmen kann. Da ihr Protoplasma Pepsin und Säuren zu secernieren vermag, so können sie die verschiedenartigsten Substanzen verdauen. Die unverdaulichen Körper werden wieder ausgestossen. Mikroorganismen hat man noch nie im Innern der Plasmodien gefunden, wohl aber konnte man beobachten, wie die Zoosporen dieselben verschluckten und dann verdauten (Lister[1]), Saville Kent).

Was uns vorzüglich interessiert, sind die Anzeichen von Sensibilität bei den Myxomyceten [Stahl[2]), Metschnikoff[3])]. Die Plasmodien vermeiden das Licht, oder wenigstens zu intensives Licht; sie suchen feuchte Plätze auf, es sei denn, dass sie sich gerade im Stadium der Sporulation befinden — endlich bewegen sie sich von den wenig Luft enthaltenden Flüssigkeiten zu den reichlich durchlüfteten, von kalten Nährmedien weg zu warmen hin, von nahrungsarmen Wässern zu nährstoffreichen. Man kann sie ausserdem an Nährböden gewöhnen, die sie normaler Weise zu vermeiden suchen (Salzwasser, Zuckerwasser, Lösungen von arseniger Säure). Wenn sie sich dann angepasst haben, z. B. an Salzwasser, so fliehen sie nachher reines Wasser oder selbst Abkochungen von Blättern, die sonst ihre Prädilectionsnährflüssigkeit sind.

---

1) Journal of the Linnean Society. 1890. T. XXV. p. 435.

2) Botanische Zeitung. 1884.

3) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. III. 1889. S. 25 ff. — Metschnikoff, Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Paris. 1892. p. 35—48.

Die Myxomyceten haben eine gewisse Aehnlichkeit mit den Leucocyten, mit denen wir uns jetzt beschäftigen wollen. Denn die weissen Blutkörperchen haben nicht nur dieselbe sensible Reaktionsfähigkeit, wie die Plasmodien, sondern es erinnern auch ihre multinucleären Formen an jene, wenn sie nämlich zur Riesenzellenbildung zusammenfliessen.

Zum Schluss sei noch die Beobachtung erwähnt, dass die Myxomyceten die Vegetabilien zu infizieren vermögen (z. B. Plasmodiophora brassicae — Woronin).

Zweiter Teil.

Phagocyten. Infektion. Immunität.

Erstes Kapitel.

Phagocyten.

Unter Phagocyten versteht man gewisse fixe oder bewegliche Gewebszellen, welche die Fähigkeit besitzen, kleine anorganische, organische oder organisierte Körperchen, tote und auch lebende Zellen, aktiv zu ergreifen, in sich aufzunehmen und zu verdauen. Diese Fähigkeit setzt eine teilweise oder vollständige Abwesenheit einer begrenzenden Membran voraus, ferner völlig oder teilweise freie Beweglichkeit und die Absonderung von intraprotoplasmatischen, verdauenden Säften.

Das Studium der Phagocyten hat in den beiden letzten Jahrzehnten eine zunehmende Bedeutung durch die Arbeiten Metschnikoff's und seiner Schüler gewonnen und ist mehr und mehr in den Mittelpunkt der allgemeinen Pathologie gerückt.

I. Anatomie.

Viele Protozoën sind, wie wir soeben gesehen haben, typische Phagocyten. Bei den niederen Metazoen besitzen noch alle Zellen die Fähigkeit der intracellulären Verdauung. Durch zunehmende Gewebsdifferenzierung verschwindet dieselbe bei den höheren tierischen Organismen, zuerst beim Ektoderm, dann auch beim Endoderm, und ist dann nur noch, mit seltenen Ausnahmen, bei den Zellen des mittleren Keimblattes zu finden. Bei den höheren Metazoën lassen sich derartige Abkömmlinge des Mesoderms in 3 Gruppen ein-

teilen: 1. Bewegliche Phagocyten; 2. Fixe Phagocyten; 3. Haufen von fixen Phagocyten (phagocytäre Organe)*).

1. Bewegliche Phagocyten.

Dies sind die beweglichen und unabhängigen Wanderzellen, die Leukocyten oder weissen Blutkörperchen im eigentlichen Sinne. Bei den wirbellosen Tieren treten sie nur in einer Form auf, mit einem einzigen, runden Kerne, daneben man häufig acidophile Granulationen findet. Bei den Wirbeltieren dagegen gibt es viele Arten von weissen Blutzellen, die man zunächst in zwei Gruppen einteilen kann: Leukocyten des Blutes und Leukocyten der Lymphe.

Leukocyten des Blutes. Deren unterscheidet man 4 Arten: 1. Lymphocyten. Dies sind kleine Zellen, die nicht immer so gross wie rote Blutkörperchen sind. Sie bestehen fast nur aus Kern, der ganz rund und sehr chromatinreich ist. Das wenig entwickelte Protoplasma nimmt sehr schlecht Farbstoffe an, und zwar nur basische. Beim erwachsenen Menschen kommen ungefähr 3 Lymphocyten auf 100 Leukocyten. 2. Die uninucleären Leukocyten (Monokaryocyten)[2]). Dies sind grosse Elemente mit exzentrischem, rundem oder gekrümmtem, bläschenförmigem und wenig chromatinreichem Kerne, und mit reichlichem, leicht färbbarem Protoplasma. Ihre Zahl beträgt ca. 35:100. 3. Multinucleäre Leukocyten (Polykaryocyten). Sie sind leicht erkennbar an ihrem viellappigen, sehr chromatinreichen Kerne und ihrem fast farblosen Protoplasma (wenn man mit basischen Farbstoffen gefärbt hat). Sie kommen nur im Vertebratenblut vor, und sie sind es, die bei der Diapedese in erster Linie in Thätigkeit treten. Ihre relative Zahl beträgt 60 : 100. 4. Die eosinophilen Leukocyten. Diese enthalten 2 abgerundete, nukleäre Körper, die entweder zusammenhängen, oder getrennt sind, und sich schlecht färben; daneben noch acidophile, den Rest des Zellleibes ausfüllende Granulationen. Ihre Zahl beträgt nur ca. 2 : 100.

---

*) Kürzlich hat Cantacuzène alle diesbezüglichen Thatsachen ausführlich besprochen. Wir stützen uns im Folgenden hauptsächlich auf diese Arbeit[1]).

1) L'année biologique. II. année. 1896. Paris. 1898. p. 294—340.

2) Die französischen Autoren bedienen sich der voces hybridae „mononucléaires“ bezw. „polynucléaires“.

Man zählt im Kubikmillimeter Blut beim erwachsenen Menschen ungefähr 8000 Leukocyten oder 1 weisses auf 625 rote Blutkörperchen. Die uninucleären Zellen überwiegen beim Kinde, die multinucleären beim Greise.

Nach Ehrlich[1]) enthalten die Wanderzellen verschiedenartige Granulationen, die man leicht an ihrer Reaktion auf Teerfarben erkennen kann. 1. Die α-Granulationen, auch eosinophil oder oxyphil genannt, färben sich mit sauren Farbstoffen. Ihre Herkunft ist noch nicht sicher bekannt, man weiss aber, dass Bakterien und einige andere organisierte Produkte sich oft in eosinophile Körner umwandeln. 2. β-Granulationen, auch pseudoeosinophil oder indulinophil genannt, kommen beim Menschen und Affen nicht vor und treten bei Meerschweinchen und Kaninchen innerhalb der multinucleären Leukocyten auf. Sie besitzen eine grössere Affinität für die wenig diffundierbaren, sauren Farbstoffe (z. B. Indulin) als für die andern (z. B. Eosin). 3. γ-Granulationen, auch basophil genannt, kommen in bestimmten Bindegewebszellen (den Ehrlich'schen Mastzellen) und in der Lymphe der Ratten vor. Die betreffenden Zellen haben einen so hellen, wenig chromatinhältigen Kern, dass derselbe neben den stark gefärbten Körnern fast wie ein Loch aussieht. Man findet die Mastzellen im normalen Blute der Bovinen, aber nicht sehr zahlreich. 4. ε-Granulationen (neutrophil). Dies sind staubförmige Körperchen, die sich vorzugsweise mit neutralen Farben (Mischungen von sauren und basischen Bestandteilen) färben.

Leukocyten der Lymphe. Hierher gehören die grossen uninucleären Leukocyten der Milz, des Knochenmarks und der Lymphganglien. Sie sind sehr gross, haben einen runden, bläschenförmigen Kern mit einer wirklich gewaltigen Masse von Protoplasma. Sie enthalten Körper aller Art, namentlich auch mehr oder weniger veränderte Erythrocyten und multinucleäre Leukocyten. Sie häufen sich meist an bestimmten Punkten des Lymphsystems an, so z. B. an der terminalen Ampulle der Chylusgänge, im Blute dagegen finden sie sich nur in pathologischen Zuständen.

Riesenzellen. Hierunter versteht man spezielle Gebilde, die durch ein beträchtliches Volumen und zahlreiche Kerne ausgezeichnet sind. Es gibt darunter zwei Haupt-

---

1) Ehrlich, Farbenanalytische Untersuchungen.

typen: die Riesenzellen des Knochenmarks (die Myeloplaxen von Robin), die durch Kernsprossung der grossen lymphatischen Leukocyten entstehen, und die pathologischen Riesenzellen. Letztere entstehen fast immer durch Zusammenfliessen der grossen, uninucleären Leukocyten, mitunter auch durch Fusion gewisser fixer Phagocyten (z. B. der Kupffer'schen Zellen). Ausnahmsweise hat man sie auch durch nucleäre Sprossung entstehen sehen. In den gewöhnlichen Fällen sind sie den Plasmodien der Myxomyceten vergleichbar.

Entstehungsweise der Leukocyten. Gewöhnlich nimmt man an, dass alle Leukocyten des Blutes und der Lymphe aus den Lymphocyten entstehen, und nur die eosinophilen Zellen von den multinucleären Leukocyten sich ableiten. Die Lymphocyten sollen dabei in der Milz und den Lymphknoten sich bilden; die uninucleären Leukocyten ausserdem noch im Knochenmark; die multinucleären und die eosinophilen Zellen dagegen nur im Knochenmark entstehen. Die eosinophilen Zellen kommen indessen auch bei Tieren vor, die gar kein Knochenmark besitzen.

Die Leukocyten vermehren sich gewöhnlich durch direkte Teilung, selten durch Mitose (letzteres ist nur bei den uninucleären Leukocyten beobachtet worden). Wenn sie zu Grunde gehen oder nur abgeschwächt sind, so werden sie die Beute der grossen uninucleären Formen und teilen so das Schicksal aller Elemente, die sich nicht mehr verteidigen können.

2. Fixe Phagocyten.

Hierher gehören: 1. Gewisse Arten von Ektodermzellen. Manche derselben treten nur bei normaler Phagocytose in Thätigkeit, so das Ektoderm der Eier von Mammalien; andere dagegen spielen nur bei gewissen Infektionen eine Rolle — so können die menschlichen Nervenzellen nach Sudakewitsch Leprabazillen verschlucken. 2. Verschiedene Mesodermabkömmlinge. Einige davon interessieren nur den Anatomen oder pathologischen Anatomen: so die Zellen des Sarkoplasmas, der Schwann'schen Scheide, der Neuroglia; andere sind aber auch für den Bakteriologen wichtig: so die Gefässendothelien, namentlich die in der Leber als Kupffer'sche Zellen bekannten, sowie die Lymphgefässendothelien.

3. Phagocytäre Organe.

Man kann sie in 3 Gruppen einteilen: 1. Die Zellhaufen, welche die Lymphocyten produzieren (die Lymphfollikel der Vertebraten). 2. Rein phagocytäre Organe. So gibt es bei den Orthopteren ein lakunäres System, das sich an den Durchtrittsstellen befindet, durch welche das Blut zum Herzen bezw. Dorsalgefässe zurückkehrt; die daselbst befindlichen Lakunen sind mit Phagocyten besetzt. 3. Diejenigen Organe, die gleichzeitig Leukocyten erzeugen und phagocytäre Eigenschaften besitzen. Wir finden sie am höchsten entwickelt bei den Wirbeltieren in der Gestalt von Milz, Lymphganglien und Knochenmark.

II. Physiologie.

In diesem Kapitel werden wir der Reihe nach die Mobilität, die Sensibilität und Migration, die digestiven Eigenschaften und endlich die Sekrete der Phagocyten besprechen.

A. Mobilität und Sensibilität. Migration.

a) Mobilität.

1. Freilebende Phagocyten.

Mit Ausnahme der Lymphocyten können die freilebenden Phagocyten alle dieselben Bewegungen ausführen wie die Amöben. Sie können also Pseudopodien ausschicken, die bald zur Aufnahme von Körperchen, bald zur aktiven Fortbewegung der Leukocyten dienen. Wir verweisen in dieser Beziehung auf das oben über die Protozoën Gesagte.

2. Fixe Phagocyten.

Auch diese sind soweit beweglich, dass sie benachbarte Körperchen ergreifen können. So können die Kupffer'schen Zellen durch sternförmige Fortsätze fast vollständig das Lumen der Lebercapillaren ausfüllen und dadurch eine Art von Filter bilden. Und auch die Nervenzellen können ihre Protoplasmafortsätze verlängern oder verkürzen.

b) Sensibilität.

Die Bewegungen der Phagocyten werden durch mannigfache Reize ausgelöst. So sind bekanntlich die amöboiden

Bewegungen an gewisse Temperaturgrade gebunden, deren Grenze bei Warm- und Kaltblütern verschieden hoch liegt. Ferner ist bekannt, dass die Leukocyten sehr sauerstoffgierig sind und sich regelmässig dahin bewegen, wo die beste Luftzufuhr stattfindet. Wärme und Sauerstoff wirken also als motorische Reize. Wichtiger ist aber die taktile Sensibilität, sowie diejenige gegenüber chemischen Reizen.

1. Taktile Sensibilität.

Nach Massart und Ch. Bordet[1]) suchen die Leukocyten bei Berührung mit Fremdkörpern die Berührungsfläche möglichst zu vergrössern. Die Ausbreitung des Protoplasmas ist dabei proportional dem Widerstande, dem sie dabei begegnen. Bei Beobachtung eines hängenden Tropfens von Froschlymphe sieht man die Leukocyten sich förmlich an dem Deckgläschen abplatten. An der freien Flüssigkeitsoberfläche ist dagegen die Abplattung bedeutend geringer, weil die Oberflächenspannung immer viel niedrigere Grade erreicht, als der Widerstand des Deckgläschens beträgt. In der Mitte des Tropfens dagegen bleiben sie sphärisch. Legt man nun z. B. ein Haar auf die Oberfläche zur Verminderung der Tension, so nehmen zahlreiche Zellen in der Nähe derselben wieder runde Gestalt an.

Es geht daraus unzweifelhaft hervor, dass bei den Leukocyten taktile Sensibilität besteht.

2. Chemische Sensibilität (Chemotoxis [Pfeffer]).

Dieses Phänomen ist bei den Leukocyten durchaus demjenigen bei Bakterien und Protozoën vergleichbar. Gewisse Substanzen ziehen sie an, andere stossen sie ab, was auch für den beweglichen Teil der fixen Phagocyten gilt, obwohl die direkte Beobachtung hier noch mangelhaft ist.

Leber[2]) hat schon 1888 beobachtet, dass Kapillarröhren, die auf der einen Seite geschlossen waren und im Innern einen Extrakt von Staphylokokken enthielten, sich in der vorderen Kammer des Kaninchenauges mit Leukocyten anfüllten. Seitdem ist oft konstatiert worden, dass subkutane Injektion verschiedener Substanzen, namentlich bakterieller Produkte,

1) Journal publié par la Soc. R. des scs. méd. et nat. Bruxelles. Bd. V. 1890.

2) Fortschritte der Medizin. 1888.

die Leukocyten anlockt und selbst Abscesse veranlasst. Massart und Ch. Bordet[1]) führten die mit mancherlei Lösungen oder Emulsionen gefüllten Pfeffer'schen Röhrchen ins Froschperitoneum ein, wobei sich dann die Leukocyten teils an der freien Oeffnung anhäuften — ohne indessen einzudringen, da sie offenbar ebenso sehr vom Sauerstoff als von jener Substanz angelockt werden — teils sich garnicht darum kümmerten. Beides variiert je nach der Art der angewandten Substanz und dem jeweiligen Zustande der Phagocyten. Wenn man z. B. durch Anästhesierung der Frösche die Leukocyten lähmt, so werden sie nie angelockt.

Wenn die Wanderzellen nicht erscheinen, so kann es sich zunächst um eine chemotaktische Indifferenz handeln, doch liegt manchmal auch eine wirkliche negative Chemotaxis vor, also Abstossung der Leukocyten. Manche Substanzen wirken in concentrierter Lösung gar nicht auf dieselben ein, wohl aber nach passender Verdünnung. Im ersteren Falle dürfte es sich dann doch wohl um eine abstossende Wirkung handeln. Einen solchen Einfluss üben nach unsern Beobachtungen zweifellos gewisse Bakterien und Toxine aus. Gabritschewsky[2]) hat Aehnliches für Glycerin, Milchsäure, Galle u. s. w. bewiesen.

c) Wanderung der Leukocyten.

Wir haben soeben gesehen, dass die Leukocyten auf verschiedene, namentlich auch chemische Reize hin, sich aktiv fortbewegen können. Dadurch entstehen die verschiedenen Formen von Wanderungen: Allgemeine Leukocytose, Diapedese, lokale Leukocytose: Erscheinungen, deren Mechanismus wir jetzt studieren wollen.

1. Allgemeine Leukocytose*).

Intravasculäre Injektion von Mikroorganismen, tierischen Zellen, indifferenten Pulvern, Toxinen etc. veranlasst sofort Hypoleukocytose. Wenn das Pulver den Tod herbeiführen kann, so ist die Verminderung der Zahl der Leukocyten eine

*) „Leukocytose" wird gewöhnlich als Abkürzung für „Hyperleukocytose" gebraucht.

1) Journal publié par la Soc. R. des sciences médicales et natur. Bruxelles. Bd. V. 1890.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. IV. 1890.

dauernde und bis zum Tode fortschreitende — im andern Falle erhebt sich der Prozentsatz derselben wieder bis zur Norm und steigt dann allmählich darüber hinaus.

Was die Erklärung dieser Schwankungen betrifft, so glaubt Schultz[1]), dass die weissen Blutzellen sich nur scheinbar vermehren. Einer peripheren Vermehrung derselben entspreche eine centrale Verminderung; bei der Hypoleukocytose liege die Sache umgekehrt. Nach Jakob[2]) stützt sich diese Theorie auf nicht ganz beweisende Experimente.

Römer[3]) und Buchner[4]) glauben, dass die irritierenden Substanzen die lymphoiden Organe zu rascher Neubildung von Zellen anreizen. Dann müsste aber die Leukocytose nur die Lymphocyten (d. h. junge Zellen) betreffen, während es sich in Wirklichkeit meist nur um multinucleäre, also ausgewachsene Zellen handelt.

Nach Löwit[5]) ist die anfängliche Hypoleukocytose *conditio sine qua non* für eine nachfolgende Vermehrung' der Leukocyten, und entsteht durch eine weitgehende Zerstörung der letzteren (Leukolyse). Zur Ausgleichung dieses Verlustes senden die lymphoiden Organe zahlreiche neue Zellen aus, wodurch derselbe sogar überkompensiert werde. Eine solche Anschauungsweise ist nicht ganz zutreffend. Denn es giebt nachweislich auch eine anfängliche Hyperleukocytose (bei immunisierten Tieren). Ausserdem ist jene Leukolyse nie direkt beobachtet worden, muss also in den daraufhin untersuchten Fällen sehr unbedeutend gewesen sein; auch kann man sie nie *in vitro* mit denjenigen Substanzen hervorrufen, die sie *in vivo* erzeugen sollen.

Metschnikoff's[6]) Interpretation dagegen erscheint klar

---

1) Archiv für klin. Medizin. Bd. 51. Heft 2 u. 3. 1893.

2) Zeitschrift für klin. Medizin. Bd. XXV. 1894. — Bd. XXX. 1896. -- Bd. XXXII. 1897.

3) Berliner klinische Wochenschrift. 1891. — Virchow's Archiv. Bd. CXXVIII. 1892.

4) Berliner klinische Wochenschrift. 1890.

5) Löwit, Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes und der Lymphe. Jena. 1892. — Beiträge zur patholog. Anatomie und allgemein. Pathologie, her. von Ziegler. Bd. XXII. 1897. —.Centralblatt für Bakteriol. Bd. XXIII. 1898.

6) Eine ausführliche Darstellung findet sich in: Metschnikoff, Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Paris. 1892.

und unangreifbar. Jede intravaskuläre Injektion wirkt, ausser bei immunisierten Tieren, zuerst negativ chemotaktisch auf die Leukocyten. Dieselben ziehen sich an die Stellen zurück (Lunge, Milz, Leber), wo die verlangsamte Zirkulation in der Einheit der Zeit ihre Berührung mit dem reizenden Stoff auf ein Minimum herabsetzt. Führt die Einspritzung zum Tode, so bleiben die Zellen dauernd an jenen Stellen des Kapillarnetzes. Im andern Falle gewöhnen sie sich kraft der bei ihnen (wie bei den Bakterien) wohl entwickelten Anpassungsfähigkeit allmählich daran und erscheinen wieder in dem zirkulierenden Blute; ja es tritt sogar mehr und mehr eine positive Chemotaxis ein, sodass auch aus den lymphatischen Organen massenhaft Leukocyten in das Blut übertreten.

2. Diapedesis.

Sie wurde im Jahre 1867 von Cohnheim[1]) entdeckt. Wir kommen bei der Lehre von der Entzündung ausführlich darauf zurück.

Die Phagocyten können infolge ihrer taktilen Sensibilität und ihrer amöboiden Bewegungen die normale Gefässwand durchdringen. Es ist das ein aktiver, durch Chemotaxis hervorgerufener Vorgang. Wenn der extravasculäre Reiz die Leukocyten wirklich anlockt, so wandern sie durch die Gefässwand selbst bei Gefässcontraction und sehr rascher Blutströmung; lockt er sie nicht an, so thun sie es nicht selbst bei Gefässdilatation oder verlangsamter Zirkulation. Bei narkotisierten Tieren fehlt jegliche Diapedese selbst bei stark dilatierten Gefässen, während der rein passive Durchtritt der Erythrocyten ungehindert stattfindet.

3. Lokale Leukocytose.

Bringt man eine reizende Substanz an irgend eine Stelle des Organismus, so stösst dieselbe bei völliger oder teilweiser Diffusionsfähigkeit zuerst die lokalen Phagocyten ab, was sich zuweilen sogar generalisiert; dann aber zieht sie dieselben an (ausser im Falle eines raschen Todes) und zwar 1. jene lokalen Phagocyten; 2. diejenigen des Blutes und der lymphoiden Organe — ja der positiv chemotaktische Reiz kann seine Wirkung bis in die fernsten Stellen des Organismus ausdehnen. Die Sensibilität der Leukocyten ist

1) Virchow's Archiv. Bd. XL. 1867.

eben so gross, dass die geringsten Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung ihres Milieus sie beeinflussen.

Auf eine so entstandene allgemeine Leukocytose folgt dann Diapedese und eine lokale Leukocytose, die in einer mehr oder minder starken Anhäufung von Wanderzellen an Ort und Stelle besteht. So erklären sich einfach die Experimente von Leber[1], Massart[2] und Ch. Bordet[2]) sowohl als viele andere Thatsachen, von denen noch die Rede sein soll.

Ein gutes Beispiel von lokaler Leukocytose bietet eine intraabdominelle Injektion dar. Injiziert man, um ein Experiment von Pierallini[3] anzuführen, in das Peritoneum eines Meerschweinchens unschädliche Flüssigkeiten, wie Bouillon oder physiologische Kochsalzlösung, so tritt zunächst Hypoleukocytose ein. Es werden zwar zweifellos dabei eine Anzahl von Leukocyten zerstört, aber doch nicht so viele, dass dadurch die bald eintretende völlige Durchsichtigkeit der Peritonealflüssigkeit eine Erklärung finden würde — es kann sich also nicht um eine eigentliche Phagolyse handeln. Vielmehr häufen sich dabei die meisten vorher in der Peritoneallymphe verteilten Leukocyten in Falten der Serosa an, wobei sie so unbeweglich werden, dass man sie 1 Stunde lang in den Brutschrank setzen muss, bis sie wieder einigermassen ihre Beweglichkeit wiederfinden.

Die Einimpfung erzeugt also eine negative Chemotaxis. Mit zunehmender Anpassung aber kehrt sich dieselbe bald um, sodass die eingespritzte Flüssigkeit nunmehr die Leukocyten des Peritoneums und der subserösen Gefässe anzieht. Dabei lösen sich jene Häufchen von Zellen auf, und gleichzeitig tritt eine lebhafte Diapedese von weissen Blutzellen auf. Diese lokale Leukocytose erreicht ihr Maximum ungefähr nach 20 Stunden. Am 3. Tage stellt sich wieder der normale Zustand her.

Die initiale Hypoleukocytose lässt die Lymphocyten fast ganz unberührt. Sie ist ferner unbedeutender bei Anwendung von physiologischer Kochsalzlösung als bei Bouillon, doch ist die spätere Hyperleukocytose in beiden Fällen gleich stark.

---

1) Fortschritte der Medizin. 1888.

2) Journal publié par la Soc. R. des sciences médicales et natur. Bruxelles. Bd. V. 1890. — Annales de l'Institut Pasteur. Bd. V. 1891.

3) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XI. 1897.

Sie ist endlich geringer, wenn die eingespritzten Flüssigkeiten eine Temperatur von 33—39° haben, als bei 10—12°.

Wenn man nach einer ersten Kochsalz- oder Bouilloneinspritzung die Einspritzung am folgenden Tage wiederholt, also zu einer Zeit, wo die Leukocytose schon ihr Maximum erreicht hat, so fällt die anfängliche Hypoleukocytose fort, denn die Zellen sind dann nicht nur an die Flüssigkeit bereits gewöhnt, sondern sie werden sogar in erhöhtem Masse davon angezogen.

Bei Mikroorganismen und Toxinen ist natürlich die Hypoleukocytose viel stärker als bei unschädlichen Flüssigkeiten, und sie kann entweder weiter zunehmen, bis der Tod der Tiere eintritt, oder aber sie wird durch Hyperleukocytose ersetzt.

Wenn man einem Meerschweinchen Opiumtinktur in der Dosis von 1 ccm auf 200 g Gewicht subkutan einspritzt, so werden die Leukocyten dadurch für ungefähr 5 Stunden anästhesiert. Spritzt man während dieser Zeit exzitierende Substanzen ins Peritoneum, so erfolgt darauf überhaupt keine leukocytäre Reaktion (Cantacuzène)[1]).

B. Digestive Eigenschaften.

Die Phagocyten leben normaler Weise von den Nährstoffen, die in dem sie umgebenden Plasma gelöst sind. Kraft ihrer Amöbennatur aber können sie auch benachbarte Teilchen ergreifen und gewisse derselben assimilieren. Deshalb heissen sie ja auch gerade Phagocyten, und Lymphocyten sind aus demselben Grunde keine Phagocyten.

Das Phänomen der Phagocytose, welche schon Lieberkühn geahnt hatte, wurde zuerst von Haeckel (1862) beschrieben. v. Recklinghausen beobachtete sodann, dass Eiterzellen Zinnoberkörnchen und Fetttröpfchen in sich aufnehmen können. Im Jahre 1867 spritzte Cohnheim[2]) Karminpulver in den dorsalen Lymphsack eines Frosches; als er dann die Cornea kauterisierte, fand er in den Eiterzellen der Cornea Karminkörnchen. Phagocytäre Resorption von roten Blutkörperchen wurde 1870 von Langhans[3]) in

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XII. 1898. p. 285—289.

2) Virchow's Archiv. Bd. XL. 1867.

3) Virchow's Archiv. Bd. IL.

hämorrhagischen Herden beobachtet. 1872 konstatierte Wegner[1]), dass bei Hydrocephalus die Tabula interna des knöchernen Schädels von Riesenzellen resorbiert wird, die mit den Robin'schen Myeloplaxen identisch sind. Kölliker[2]) fand darauf, dass Elfenbeinstifte in der Markhöhle der Knochen auf dieselbe Weise resorbiert werden. Aehnliche Beobachtungen machte v. Ins[3]) 1876 hinsichtlich der Staubzellen der Lunge, wovon später noch die Rede sein wird. Im Jahre 1883 bewies Marchand[4]), dass die Langhans'schen Riesenzellen durch Fusion der Leukocyten entstehen. Gleichzeitig mit den eben erwähnten Arbeiten und vielen andern ähnlichen Inhaltes entstanden seit dem Jahre 1865 die zahlreichen Untersuchungen Metschnikoff's, der bei dem Studium der intracellulären Verdauung im ganzen Tierreiche zur Formulierung der Gesetze der Phagocytose gelangte und so Licht in die Phänomene der Entzündung, Atrophie und Immunität brachte.[5])

Aus seinen und seiner Schüler Arbeiten ergiebt sich, dass sich die intracelluläre Verdauung bei vielen niederen Tieren auf das Endoderm beschränkt (Coelenteraten, manchen Turbellarienarten, rudimentären Würmern und einigen Molluskenarten). Beim Amphioxus und den Cyclostomen ist das Darmepithel noch der Phagocytose fähig. Aber allmählich hören die Abkömmlinge des inneren Keimblattes auf, die Nahrungsmittel in ihrem Zellinnern zu verarbeiten, ergiessen vielmehr die von ihnen erzeugten Diastasen in eine mehr und mehr differenzierte Verdauungshöhle. Die Verdauung findet dann extracellulär statt.

Es wurde schon darauf aufmerksam gemacht, dass das äussere Keimblatt die Befähigung zur Phagocytose rascher verliert als das innere Keimblatt. Es bleibt also bei den höheren Tieren nur das Mesoderm übrig mit seinen beweglichen und fixen Zellen. Diese können in ihrem Innern verschiedene Enzyme hervorbringen, die teils bei saurer, teils

1) Virchow's Archiv. Bd. LVI.

2) Kölliker, Die normale Resorption des Knochengewebes. Leipzig. 1872.

3) v. Ins, Experimentelle Untersuchungen über Kieselstaubinhalationen. I.-D. Bern. 1876.

4) Virchow's Archiv. Bd. XCIII.

5) Vergl. sein klassisches Werk: Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Paris. 1892. G. Masson.

bei alkalischer Reaktion wirksam sind. Schon längst hat Leber nachgewiesen, dass aseptischer Eiter Gelatine und Fibrin auflösen kann.

Die Phagocyten können also die verschiedenartigsten Körperchen verschlucken und dann auflösen. Hier interessiert uns nur die Aufnahme und Umwandlung von tierischen Zellen und besonders von Bakterienzellen. Beides kommt in physiologischen und pathologischen Zuständen vor.

1. Physiologische Phagocytose.

Die Phagocyten zerstören die Mikroorganismen, die in den tierischen Haushalt eindringen wollen. Ausserdem beseitigen sie die verbrauchten Gewebselemente, die sich nicht mehr gegen sie wehren können. Obwohl letzteres zunächst etwas Ueberraschendes hat, so kommt es doch in allen Stadien der Entwickelung thatsächlich vor. Das Ektoderm der Eier der Mammalien resorbiert das Uterinepithel (Matthias Duval und van Beneden). Während der bei der Metamorphose der Insektenlarven vorkommenden Histolyse bringen die dann auftretenden Amöbocyten die verschiedenen Gewebsbestandteile zum Schwinden mit Ausnahme der Zellen neuer Bildung (Kowalewsky)[1]. Das Einschmelzen des kartilaginären Knochens besorgen die Kölliker'schen Osteoklasten, grosse Leukocyten mit bläschenförmigem Kerne, die durch Endothelsprossen eingeschleppt werden. Bei der Degeneration der Muskeln in dem Schwanze der Froschlarven nehmen die Kerne des Sarkoplasmas an Zahl zu, umgeben sich mit Protoplasma und bilden sich um zu amöboiden Zellen, welche die Muskelfasern resorbieren (Metschnikoff)[2]. Bei der Trichinose und verschiedenen Formen der Muskelatrophie scheint es sich um ähnliches zu handeln.[3]

2. Pathologische Phagocytose.

Bei Neuritiden vermehren sich die Kerne der Schwann-schen Scheide, ziehen ein wenig von dem umgebenden Plasma an sich und werden dadurch zu wahren, beweglichen Leukocyten,

1) Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie. Bd. XLV. 1887. — Vergl. auch dazu van Rees, Zoologische Jahrbücher. Bd. III. 1888.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VI. 1892.

3) cf. Sudakewitsch, Modifications des fibres musculaires dans la trichinose. Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VI. 1892. S. 13ff.

die das Myelin und den Achsencylinder resorbieren können. Man hat beobachtet, dass Neurogliazellen geschwächte nervöse Elemente aufsaugten. Die Zerstörung der Erythrocyten durch die Makrophagen der Milz und die Kupffer'schen Zellen ist etwas ganz Gewöhnliches, ebenso das Verschlucken der Leukocyten, namentlich der multinucleären, durch uninucleäre Formen.

Hierher gehört denn auch die Phagocytose der Mikroorganismen; wir werden aber erst bei der Besprechung der Entzündung und der Immunität genauer darauf eingehen und geben hier nur eine Uebersicht darüber, indem wir einige hervorstechende Beispiele aus der experimentellen Phagocytose zur Illustrierung anführen.

Metschnikoff[1]) hat festgestellt, dass in die Leibeshöhle des Meerschweinchens eingespritzte menschliche oder Stierspermatozoen in lebendem Zustande von den Leukocyten, und zwar hauptsächlich den uninukleären Formen, aufgenommen und verdaut werden. Oft vermag ein einzelner Leukocyt deren mehrere zu resorbiren. So muss es sich also auch bei dem Verschlucken der beweglichen Bakterien verhalten. Für die Phagocytierung der unbeweglichen Bakterien kann, wiederum nach Metschnikoff[1]) das Verhalten defibrinierten Gänseblutes im Peritoneum des Meerschweinchens als Paradigma dienen. Nach einer kurzen Periode der Phagolyse nehmen die Leukocyten die Erythrocyten auf, töten sie und verdauen sie. Den Tod der roten Blutzellen erkennt man dabei leicht an ihrer dann auftretenden Färbbarkeit durch Methylenblau, die Verdauung dagegen verrät sich durch eine Wanderung des Hämoglobins in der Richtung auf die Zellkerne hin, also auf die gewöhnlich widerstandsfähigsten Teile hin. Diese Verdauung erinnert durchaus an das, was man bei der Resorption von Gänse-Erythrocyten durch das Endoderm der Planarien beobachtet (Fig. 22).

Einige Phagocyten lösen zuerst den Zellkern auf und lassen den Rest der Zelle mehrere Tage unverändert. Die betreffende Blutzelle sieht dann ungefähr wie ein Fass aus, sodass man daran leicht mit Erythrocyten beladene uninukleäre Zellen erkennen kann (Fig. 22). Nach 3—4 Tagen ist überhaupt kein Blutkörperchen mehr ausserhalb der Leukocyten zu finden. In dem rostfarben aussehenden Netze findet

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899. p. 737ff.

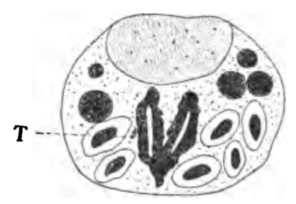


Fig. 22. — Makrophagen der Peritonealhöhle des Meerschweinchens 22 Stunden nach der Einspritzung von Gänseblut. Verdauung der roten Blutzellen. Die Kerne der meisten derselben nehmen Hämoglobin in sich auf. In den fassförmigen Blutkörperchen, worin der Kern zuerst verändert wurde, bleibt derselbe nachher ungefärbt (T) (nach Metschnikoff).

man die letzteren mit jenen charakteristischen Trümmern angefüllt. Aehnliche Bilder findet man auch, wenn man die Mesenterialganglien, die Milz, die Leber oder das zirkulirende Blut untersucht. Die verschluckten Elemente müssen also durch die Lymphgänge des ductus thoracicus in das Blut gelangt sein. Doch ist das Letztere nicht immer der Fall: Denn wenn man Karmin in die Serosa einspritzt, so bleibt es dort lokalisiert (Ricoux)[1]). Die Phagocytose der Gänseblutkörperchen erfolgt ausschliesslich durch die uninukleären Zellen (die Monokaryocyten). Diese, bewegliche sowohl wie fixe, verschlingen hauptsächlich Zellen (daher auch der Name „Makrophagen“), die multinukleären Zellen dagegen (die Polykaryocyten) hauptsächlich Mikroorganismen („Mikrophagen“).

C. Sekretionen.

Man kennt bis jetzt nur solche von beweglichen Phagocyten. Diese teilen wir ein in Alexine (Lysine, oder bactericide Substanzen), welche die verschluckten Zellen auflösen, und Agglutinine. Im Anschlusse daran werden wir noch verschiedene andere Diastasen besprechen.

Alexine.

Nuttall[2]) hat zuerst nachgewiesen, dass das defibrinierte Blut gewisser Vertebraten auf Milzbrandbakterien bak-

1) Ricoux, Contribution à l'étude du problème de l'inflammation. Thèse de Paris. 1898.

2) Centralblatt für klin. Mediz. 1888. — Zeitschrift für Hygiene. Bd. IV. 1888.

tericid wirkt, und dass diese antiseptische Wirkung durch Erhitzen auf 55° verschwindet. Es handelt sich dabei nach der Ansicht dieses Gelehrten um eine humorale Eigenschaft, da das Kammerwasser des Kaninchens ebenfalls die Milzbrandbazillen tötet.

Buchner[1]) hat sich in zahlreichen Arbeiten mit demselben Gegenstande beschäftigt. Er war anfangs der Meinung, dass das Blutplasma selbst die baktericiden Stoffe („Alexine“) enthalte. Da nun später Denys[2]) und seine Schüler bewiesen, dass die Leukocyten die einzige Quelle der Alexine sein können, so nahm Buchner diese Anschauungsweise an, behauptete aber dabei, dass sie nur von lebenden Leukocyten secerniert würden. Darauf wies nun Metschnikoff[3]) nach, dass sie nur durch die Zerstörung der Leukocyten in Freiheit gesetzt werden.

Wir werden nun die Alexine des Serums getrennt von denjenigen der Leukocyten betrachten. Im Anschlusse daran sollen die globuliciden Substanzen besprochen werden, d. h. die die roten Blutkörperchen auflösenden „Lysine“. Denn wie Buchner gezeigt hat, löst das Blutserum verschiedener Tierarten die roten Blutkörperchen von anderen Species auf. Endlich wird noch von der merkwürdigen Wirkung des Blutes von weissen Ratten auf Milzbrandbazillen die Rede sein.

1. Baktericide Substanzen.

a) Lysine des Serums. — Diese noch recht wenig bekannten Körper sind sicherlich den Diastasen nahe verwandt. Sie werden durch Erhitzen auf 55° zerstört, vertragen gut niedrige Temperaturen und werden durch Dialyse unwirksam; fügt man zu dem dialysierten Serum Salze hinzu, so werden sie wieder wirksam; auf dem Filter bleiben sie zum Teile zurück. Sie werden durch Alkohol gefällt; löst man diesen Niederschlag in genügend salzhaltigem Wasser wieder auf, so ist die Lösung ebenso wirksam wie das ursprüngliche Serum. Baktericide Wirkung beobachtet man

1) Centralblatt für Bakter. Bd. V. u. VI. 1889. Bd. VIII. 1890. — Archiv f. Hygiene. Bd. X. 1890. — Fortschritte der Mediz. 1892. — Münchener med. Wochenschr. 1891 u. 1894.

2) La Cellule. Bd. IX. 1893. Bd. X. 1894.

3) Der Gedanke findet sich zuerst ausgesprochen: Annales de l'Institut Pasteur. Bd. III. 1889. p. 670.

schon bei 2°; dieselbe nimmt progressiv zu bis zu 35° bis 40°, wo das Optimum liegt, um jenseits dieser Grenze rasch zu verschwinden. Bei grösserem Salzgehalte der sie enthaltenden Lösungen sind sie widerstandsfähiger gegen Hitze. (Nuttall-Buchner.)

Die Lysine töten die Bakterien meist, ohne sie äusserlich zu verändern — mitunter freilich wird dabei auch ihre Gestalt in charakteristischer Weise modifiziert. So verwandeln manche Sera die Vibrionen in Granula. Bisweilen erfolgt vor dem Tode der Mikroorganismeu Agglutination derselben.

Die Alexine können sogar Sporen auflösen: so zerstört Kaninchenserum die Subtilissporen [Halban[1]), Podbelsky[2])].

Die baktericide Wirkung ist um so unbedeutender, je grösser die Zahl der anwesenden Mikroorganismen ist. Denn die letzteren schlagen die schädlichen Substanzen auf sich nieder, wie sie es mit den Antisepticis thun, gerade wie bei einer Farbstoffreaktion, vermindern also die baktericide Kraft der betreffenden Lösung. Dies hat J. Bordet für die normalen und specifischen blutzellenlösenden Sera[3]) sowie für die specifischen baktericiden Sera[4]) bewiesen und Bail[5]) für die normalen baktericiden Sera. Nach Bail entziehen Choleravibrionen, die in Kaninchenserum gezüchtet werden, demselben einen Teil der gegen Cholera baktericid wirkenden Substanzen. Zu dieser Fixation sind keine lebenden Mikroorganismen nötig. Auch durch Hitze, Aether oder Chloroform getötete Bakterien entziehen den Flüssigkeiten die Lysine, und zwar nach quantitativen Verhältnissen. Das Phänomen tritt fast augenblicklich ein. Je mehr eine Mikroorganismenart lebend gegen die Wirkung eines bestimmten Serums empfindlich ist, eine desto geringere Menge genügt davon, um eine gegebene Menge der in jenem Serum enthaltenen baktericiden Substanzen zu binden. Filtrate von Kulturen sind viel weniger wirksam als die betreffenden Bakte-

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XII. 1898. p. 417ff.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XII. 1898. p. 429—431.

3) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XII. 1898. Bd. XIII. 1899. Bd. XIV. 1900.

4) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. IX. 1895. Bd. X. 1896. Bd. XIV. 1900.

5) Archiv f. Hygiene. Bd. XXX. u. XXXII. — Berliner klinische Wochenschrift. 1897. 1898.

terienleiber selbst. Die Bindung der Alexine hat etwa Spezifisches an sich, denn wenn die betreffenden Flüssigkeiten für eine Bakterienart unwirksam gemacht werden, so bleiben sie andern gegenüber noch wirksam. Ueberlässt man eine Mischung von Serum und toten Bakterien, die schon ganz unwirksam geworden ist, einige Stunden bei 37° sich selbst, so wird dadurch ein Teil der Alexine wieder hergestellt: Die Bindung durch die Bakterien kann also keine sehr feste sein (Bail).

Die Bakterien können sich an die Alexine gewöhnen, wenn man bei den ersten Passagen so starke Dosen von Bakterien zu dem Serum hinzusetzt, dass ein Teil derselben die baktericide Wirkung zwar kennen lernt, ihr aber widerstehen kann und so die Art erhält. Des Verhaltens der Typhoidbazillen gegenüber dem Kammerwasser des Kaninchens wurde schon gedacht; ähnlich verhalten sich Milzbrandbakterien. Die sporenlose Rasse der letzteren kann man an das Kammerwasser des Kaninchens gewöhnen, wenn man bei Serumkulturen steigende Mengen der betreffenden Flüssigkeit zu der Bouillon zusetzt. Einfacher ist es aber, Sporen auszusäen; denn in dem Masse, als diese auskeimen, gewöhnen sich die vegetativen Formen *in statu nascendi* an einen Nährboden, der sie in ausgewachsenem Zustande sofort töten würde.

Die Alexine stammen von den Leukocyten ab, wofür es zahlreiche Beweise gibt. Denn schwächt man z. B. das Serum durch Filtration ab, so erhält es wieder seine frühere Aktivität, wenn man von Neuem weisse Blutzellen, d. h. eine Spur von leukocytärem Exsudat zugefügt. Ferner ist das Serum von Tieren, bei denen man durch intravenöse Einspritzung von Bakterien, Toxinen oder indifferenten Pulvern, eine Hypoleukocytose erzeugt hat, weniger baktericid, als das normale Serum. Endlich zerstört das Serum des Kaninchens die Subtilissporen, während die Oedemflüssigkeit und das Kammerwasser desselben Tieres in dieser Hinsicht ganz unwirksam sind. Bei dem Kammerwasser muss man nun allerdings zugeben, dass die in demselben in manchen Fällen nachweisbare baktericide Substanz nicht von den Leukocyten herrühren kann. Doch hat diese Ausnahme unseres Erachtens keine Bedeutung.

Dass die Lysine nicht von den lebenden Leukocyten secerniert werden, wollen wir genauer bei Besprechung des „Pfeiffer'schen Phänomens“ darthun, wobei wir uns wiederum auf Metschnikoff's Arbeiten stützen werden.

Erwähnung verdient aber schon an dieser Stelle die Thatsache, dass der bac. subtilis sich sehr wohl in dem Peritoneum des Kaninchens entwickelt, wenn man sich der mehrfach erwähnten Collodiumsäckchen bedient[1]. Es kann also im lebenden, gesunden Tiere innerhalb der Körperflüssigkeiten keine freien Lysine geben.

b) Lysine der Leukocyten. Wenn man Aleuronataufguss, Nucleïne oder durch zweistündiges Erhitzen auf 70° getötete Staphylokokken in die Kaninchenpleura injiciert, so ruft man dadurch grosse Exsudate hervor. Fügt man dieselben zu einem abgeschwächten Serum hinzu, so steigt dessen baktericide Kraft. Ueberhaupt sind die Exsudate gewöhnlich wirksamer als das Serum desselben Thieres. Indessen gibt es hiervon auch Ausnahmen, denn beim Kaninchen sind die Exsudate gegenüber dem Coli- und Typhoidbazillus und den Staphylokokken wirksamer als das Serum, gegenüber den Choleravibrionen aber weniger wirksam als das Serum. Der Erguss im Ganzen ist ausserdem gewöhnlich stärker baktericid als das davon abgeschiedene Serum, wobei wieder die Choleravibrionen eine Ausnahme bilden. Man wird also jetzt verstehen, warum die Leukocyten gewöhnlich stärker wirken als die serösen Körpersäfte: sind sie doch die Quelle der Alexine. Schattenfroh[2] studierte die baktericide Wirkung von weissen Blutzellen, die er vorher mit physiologischer Kochsalzlösung sorgfältig ausgewaschen hatte. Er fand, dass die Alexine im Innern derselben gegen Hitze und Austrocknung widerstandsfähiger sind als in Lösung. Während nämlich das Plasma eines Exsudates durch halbstündiges Erhitzen auf 60° unwirksam wird, verändert sich das vollständige Exsudat bei der gleichen Behandlung nicht wesentlich.

Um die Alexine möglichst vollständig zu gewinnen, lässt man das Exsudat im Ganzen mehrmals gefrieren und wieder auftauen und setzt es dann für 1—2 Tage in den Eisschrank; die Alexine gehen dann zum grössten Teile in Lösung.

Löwit[3] erhielt durch Zerreiben der Leukocyten mit-

---

1) S. weiter oben S. 120f., 123, 138.

2) Schattenfroh, Ueber die bakterienfeindlichen Eigenschaften der Leukocyten. Habit.-Schrift. München. 1897. — Archiv f. Hygiene. 1897. 1898.

3) Ziegler's Beiträge zur Allgemeinen Pathologie etc. Bd. XXII. 1897. — Centralbl. f. Bakter. Bd. XXIII. 1898.

telst Glaspulver eine die Siedehitze vertragende Substanz. Schattenfroh schreibt aber die Wirkung eines solchen Glaspulvers lediglich dessen Alkalescenz zu; und nach unsern eigenen Erfahrungen erhält man durch Zerreiben der Lymphganglien eines Ochsen mit Quarzsand nichts Wirksames.

Schattenfroh rät die Leukocyten zu waschen, und in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt $^1/_2$ h auf 55° bis 60° zu erhitzen. Oder man soll die ausgewaschenen Leukocyten in einem durch Erhitzen unwirksam gemachten Exsudatplasma 2—3mal gefrieren und wieder auftauen und dann 2—3 Tage im Eisschranke stehen lassen — oder endlich soll man sie trocknen, zerreiben und dann in physiologischer Kochsalzlösung 2—3 Stunden macerieren lassen. Der Extrakt darf auch nicht zu concentriert sein, denn es gibt ein Optimum der Concentration. Von dem Salzgehalte der Lösung hängt nach Schattenfroh's Meinung die Wirksamkeit des Extraktes, bezw. auch eines Filtrates desselben nicht ab — es soll also in der Beziehung ein Unterschied gegenüber den Alexinen des Serums bestehen. Folglich muss man eine 0,75 $^0/_0$ige Kochsalzlösung auch durch destilliertes Wasser ersetzen können.

Lässt man die Leukocidine auf Leukocyten wirken, so erhält man nach Bail einen Extrakt, der, wie die Schattenfroh'schen Extrakte, noch Temperaturen verträgt, welche die Alexine des Serums zerstören. Man braucht aber deswegen nicht zwei verschiedene Arten von Lysinen anzunehmen, (etwa noch „Prolysine"), da die Widerstandskraft der Diastasen, wie oben dargethan, zu stark von den umgebenden Bedingungen beeinflusst wird.

Aus dem Gesagten ergiebt sich, dass die baktericiden Substanzen normaler Weise im Innern der Leukocyten entstehen und dort zurückgehalten werden, genau so wie die Zymase innerhalb der Hefezelle; dass sie nur durch Leukolyse in Freiheit gesetzt werden können und zwar auch hierbei nie vollständig, dass vielmehr immer noch ein Teil im Protoplasma zurückgehalten wird.

Daraus folgt aber gleichzeitig, dass eine Zerstörung der Bakterien *in vivo* nur nach vorausgegangener Leukolyse möglich ist. Dabei sei noch darauf aufmerksam gemacht, dass die Quantität der künstlich aus Leukocyten extrahierbaren Alexine in keinem Verhältniss steht zu der Menge, die darin

im Falle der Phagocytierung eines Bakteriums gebildet werden.

2. Globulicide Substanzen.

Das Serum eines Tieres kann die Blutkörperchen einer oder mehrerer anderer Tierspecies auflösen, niemals aber diejenigen der eignen Art. Nach J. Bordet[1]) löst z. B. Hühnerserum stark die Erythrocyten des Kaninchens, mässig diejenigen der Ratte, schwach die des Meerschweinchen; das Meerschweinchenserum stark diejenigen des Menschen und des Huhnes; Kaninchenserum mässig diejenigen des Meerschweinchens, schwach diejenigen des Huhnes, des Menschen und der Ratte.

Da Unterschiede zwischen den bakterieiden und globuliciden Substanzen sich nicht nachweisen lassen, so hält man beide für identisch[2]).

Schattenfroh nimmt auch hier Unterschiede zwischen den Lysinen des Serums und denjenigen der Leukocyten an. So löst z. B. das Kaninchenserum die roten Blutzellen des Meerschweinchens auf, während seine weissen Blutzellen dazu nicht imstande sind, — doch dürfte dies unseres Erachtens nur mit Unterschieden im Lösungsmittel zusammenhängen.

3. Wirkung des Serums von weissen Ratten auf Milzbrandzellen [Behring[3]), Metschnikoff und Roux[4]), Sawtschenko[5])].

Das Serum der weissen Ratten hat die merkwürdige Eigenschaft Milzbrandbakterien aufzulösen. Wenn man eine Mischung dieses Serums mit Bazillen bei 37° beobachtet, so sieht man nach 10—15 Minuten, dass die Bazillen an Volum zunehmen und körnig werden; eine Stunde später sieht man nur noch freie Körner. Neue Aussaat nach 7 Stunden bleibt

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XII. 1898. XIII. 1899.

2) J. Bordet, Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIV. 1900. p. 259—296. Daselbst sind auch weitere Litteraturangaben zu finden.

3) Centralblatt f. klin. Medizin. 1888.

4) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. V. 1891.

5) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VI. 1897.

schon steril, ja nach 24 Stunden sieht man überhaupt keine geformten Elemente mehr.

Macht man nun zu den einzelnen Zeitpunkten mit Carbolmethylenblau gefärbte Präparate, so sehen die Bazillen zuerst wie gequollen aus, sie sind an den Enden abgerundet, das periphere Blau geht gegen das Zentrum hin in Violett über, dann sieht man nur noch violette Granula, die an Zahl immer mehr abnehmen.

Die erste Vaccine ist gegen jenes Serum empfindlicher als die zweite, und diese wieder mehr als die vollvirulenten Bakterien. Auf 61° erhitztes Serum wirkt noch auf die erste Vaccine ein.

Wie bei den Alexinen bemerkt man auch hierbei, dass bei massenhafter Aussaat die baktericide Substanz durch die Bakterien gebunden wird und so den überlebenden kräftigsten Keimen die Entwickelung gestattet, dass ferner bei Zusatz des Serums zu den Nährböden in steigenden Mengen allmählich eine Angewöhnung der Bakterien an jenes Serum erfolgt.

Während die Oedemflüssigkeit wirkungslos ist, verhält sich die Peritoneallymphe ganz wie das Serum. Wenn man experimentell ein peritoneales Exsudat hervorruft, so ist dasselbe nicht wirksamer als das Blutserum, obwohl doch darin verhältnismässig viel mehr Leukocyten als im Blute vorhanden sind. Folglich muss die Peritoneallymphe ihre Wirkung nur den normaler Weise in der Leibeshöhle vorhandenen uninucleären Leukocyten verdanken.

Kaninchen- und Hundeserum sind völlig inaktiv gegenüber Milzbrandbazillen; Taubenserum wirkt ein wenig, Pferdeserum dagegen sehr stark auflösend.

Agglutinine.

Normales Serum enthält ausser den Lysinen und getrennt von ihnen noch eine andere Substanz, welche die in den Flüssigkeiten zerstreuten Zellen in Häufchen zusammenkleben lässt und daher Agglutinin genannt wird.

Man unterscheidet bakterielle Agglutinine (Pferdeserum enthält z. B. eine derartig auf Choleravibrionen wirkende Substanz) und globuläre Agglutinine: Als Beispiel der letzteren führen wir (nach J. Bordet)[1]) an: Meerschweinchenserum agglutiniert mässig die Erythrocyten des Ka-

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XII. 1898. Bd. XIII. 1899.

ninchens und des Huhnes, schwach diejenigen der Ratte; — Kaninchenserum mässig diejenigen des Meerschweinchens, des Menschen, des Huhnes, der Ratte; — Hühnerserum stark diejenigen des Hundes, der Ratte, des Kaninchens; mässig diejenigen der Taube; schwach diejenigen des Kaninchens; — Taubenserum schwach diejenigen des Menschen, des Kaninchens, des Huhnes; — Hundeserum mässig diejenigen der Ratte und des Kaninchens, schwach diejenigen des Meerschweinchens und des Huhnes; — Rattenserum schwach diejenigen des Kaninchens und Meerschweinchens; — Ziegenserum stark diejenigen der Ratte; mässig diejenigen des Meerschweinchens, des Kaninchens und des Huhnes.

Eine Temperatur von 55°, welche die Alexine zerstört, ist ohne Wirkung auf die Agglutinine. Wenn man also Hühnerserum, das die roten Blutzellen des Kaninchens auflöst und agglutiniert, auf 55° erhitzt, so verschwindet die auflösende Wirkung, die agglutinierende aber bleibt. Die Agglutinine schlagen sich nur auf denjenigen Zellen nieder, auf die sie zu wirken vermögen. Auch an diese Substanzen kann man die Mikroorganismen gewöhnen.

Verschiedene Sekrete.

Ausser den verdauenden, bactericiden und agglutinierenden Enzymen sezernieren die Leukocyten normaler Weise noch verschiedene Diastasen, die eine rein physiologische Bedeutung haben. Die hauptsächlichsten sind die Plasmase, die Thrombase, die Oxydasen und das glykolytische Ferment.

Von den für die Immunität in Betracht kommenden Sekreten wird noch später die Rede sein.

Die Besprechung von Assimilations-Erscheinungen gehört nicht an diese Stelle: wir gehen daher auch auf die Entstehung der Ehrlich'schen Granula, des Glykogens etc. nicht weiter ein und beschränken uns nur noch auf die eine Bemerkung, dass die Leukocyten Gifte, Toxine, antibakterielle und antitoxische Substanzen auf sich niederschlagen („fixieren“) können. Von dieser Fähigkeit der Fixierung werden wir späterhin zahlreiche experimentelle Beispiele anführen.

Zweites Kapitel.

Infektion. Entzündung.

Infektion ist nach der Auffassung Metschnikoff's[1]) eine besondere Art eines Angriffes auf den Tierkörper. Wie dieser Forscher ausgeführt hat, können einander ganz nahestehende Organismen sich die einen einfach als feindliche Noxen, die andern als Parasiten im wahren Sinne des Wortes verhalten. So trifft man unter den Acineten Arten, welche Cilienarten angreifen, um an ihnen nur zu saugen (sphaerophrya magna), während andere kleinere Arten in das Innere derselben Infusorienart eindringen, um daselbst zu parasitieren (sphaerophrya paramaeciorum).

Da nun aber der angegriffene Organismus sich dagegen verteidigt, so entspringt daraus ein Kampf, der äusserlich sehr kompliziert erscheint, in seinem eigentlichen Wesen aber immer einfach ist: das ist die Entzündung.

I. Infektion.

Da die Infektion in allen Lehrbüchern der allgemeinen Pathologie genau behandelt wird, ja deren grössten Teil ausmacht, so geben wir hier nur einen kurzen Ueberblick.

1. Die Infektionserreger.

Die meisten derselben sind Protophyten, andere gehören zu den niederen Tieren. Die Schimmelpilze veranlassen verschiedene Krankheiten je nach Art und Sitz, z. B. Haarerkrankungen beim Menschen, bei Mammalien überhaupt und bei Vögeln; — ferner die Aspergilluspseudotuberkulose; — sodann bei verschiedenen Insektenarten die als Muscardinen bekannten Erkrankungen (z. B. bei der Seidenraupe). Die Hefen erzeugen beim Menschen den Soor, beim Pferde eine bestimmte Form von Lymphangitis[2]). Die bakteriellen Erkrankungen sind viel zahlreicher: wir werden ihnen im fol-

1) Leçons sur la Pathologie comparée de l'inflammation. Paris. 1892.

2) „Lymphangite épizootique" oder „Lymph. farcineuse" oder „farcin. curable", „Farcino criptococchico". In Deutschland ist die

genden fast auf jeder Seite begegnen. Amöben muss man wohl für die Ursache der Dysenterie halten (Marchoux). Von den Mikro- und Myxosporidien und den Toxinen der Sarkosporidien war schon die Rede. Coccidien finden sich bei einer beträchtlichen Anzahl von Tierspezies als Zellbewohner. Als Hämatozoen seien erwähnt die Trypanosomen, welche Parasiten des Plasmas sind, und die Organismen der Malaria und des Texasfiebers als Parasiten der Erythrocyten. Die Protozoen allein können in nicht phagocytäre Zellen eindringen, eine Regel, von der nur gewisse Bazillen eine Ausnahme bilden, die in den roten Blutkörperchen des Frosches parasitieren (Kruse, Laveran).

2. Herkunft der Infektionserreger.

Die Infektionsquellen sind zahlreich. Die pathogenen Organismen können in einem bestimmten Erkrankungsfalle direkt von einem erkrankten Individuum derselben oder einer andern Art herrühren; sie können aber auch aus dem betreffenden animalischen Haushalte selbst stammen. Denn auf der Oberfläche der Haut und der verschiedenen Schleimhäute leben normaler Weise zahlreiche Mikroorganismen, die bei genügender Virulenz die verschiedenen epithelialen Barrieren überschreiten können, was man dann eine Autoinfektion nennt — ein Wort, das genau betrachtet eine *contradictio in adjecto* darstellt: ist doch jede Infektion notwendiger Weise eine Heteroinfektion. Sie können endlich entweder aus der äusseren Umgebung, der Luft, dem Wasser, dem Boden kommen und von verschiedenen Gegenständen und Nahrungsmitteln herrühren, oder durch den Körper verschiedener wirbelloser Tiere, hauptsächlich der Insekten und Arachnoideen, übertragen werden. Wir geben zur Illustrierung einige Details.

Direkte Contagion. Es gibt alle möglichen Zwischenstufen zwischen so subtilen Uebertragungen, wie es diejenige der Masern, und so brutalen Inoculationen, wie es der Biss eines tollen Hundes ist.

Autoinfektion. Der Colibazillus des Intestinums kann Enteritiden, Angiocolitiden etc. erzeugen. Die Pneumokokken

Krankheit anscheinend wenig bekannt. cf. Nocard et Leclainche, Les maladies microbiennes des animaux. Paris. 1896. p. 627 ff. — Cl. Fermi und E. Aruch, Centralbl. f. Bakt. Bd. XVII. 1895. p. 592.

und Streptokokken der oberen Luft- und Verdauungswege können Otitiden, Pneumonien und Bronchopneumonien veranlassen. Der Staphylokokkus der Haut veranlasst Folliculitiden, Furunkel und Anthrax etc.

Luftinfektion. — Die eingetrockneten pathologischen Produkte (z. B. diphtheritische Pseudomembranen, Variolakrusten) bleiben mehr oder weniger lang virulent, was von zahllosen Bedingungen abhängt. Es gehören aber noch wichtigere Fälle hierher: Flügge[1]) und seine Schüler haben bewiesen, dass Tuberkulöse besonders dadurch gefährlich werden, dass sie beim Sprechen, Husten oder Niessen feine Schleimpartikelchen um sich verbreiten. Der trockene Auswurf, worin sich der Koch'sche Bazillus leicht 10 Monate und noch länger hält, spielt also danach wahrscheinlich nur eine untergeordnete Rolle in der Verbreitung der Tuberkulose durch Inhalation. Aehnlich wird es sich mit vielen andern Affektionen verhalten.

Wasserinfektion. Die obligaten Parasiten bleiben verschieden lang im Wasser am Leben; der Tuberkelbazillus mindestens 120 Tage lang, der Diphtheriebazillus 9—30 Tage, jenachdem das Wasser unrein oder rein ist, aber er kann sich nicht darin vermehren. Die fakultativen Parasiten können sich an das Leben im Wasser gewöhnen, wenn sie die Hindernisse zu überwinden vermögen, die sie dabei antreffen: Aenderung des Nährbodens, Wirkung von Licht und von Sedimentirung, die oft sehr dürftigen Nährstoffe und besonders concurrierende Arten sind dabei die Hauptschwierigkeiten. Das Wasser wird mit Recht als Infektionsquelle angeschuldigt bei der Verbreitung der Cholera, des Typhoids und verschiedener Diarrhöen.

Bodeninfektion. Gewisse Parasiten sind normaler Weise Bodenbewohner (Tetanus- und Sephthämiebazillen); andere können sich daran gewöhnen, sodass dann der Boden Jahre lang davon infiziert ist (Milzbrandbazillen); noch andere müssen dort sogar einen Theil ihr individuellen Entwickelung vollenden (Coccidium oviforme des Kaninchens). Obligate Parasiten kommen natürlich nicht darin fort. Die Mikroorganismen des Bodens dringen auf verschiedene Art in den tierischen Organismus ein, teils bei Gelegenheit von Verletzungen (Tetanus- und Sephthämiebazillen), teils indem sie

---

1) Zeitschrift für Hygiene. Bd. 25 u. 30.

verschluckt werden (Milzbrand, cocc. oviforme). Bei verschiedenen Bakterien, wie den Typhoid- und Cholerabazillen, weiss man noch nicht genau, wie weit sie sich an den Boden gewöhnen können; es ist nur von ihnen soviel bekannt, dass sie mehrere Monate darin lebensfähig erhalten bleiben.

Uebertragung durch Gegenstände. Dies kommt sehr häufig vor. Man bekommt die Lues, wenn man die Pfeife eines Individuums raucht, das Papeln im Munde hat; man acquiriert eine Pustula maligna, wenn man eine Bürste benutzt, die Milzbrandbazillen in den Borsten enthält.

Uebertragung durch Nahrungsmittel. Die Nahrungsmittel sind mitunter wirklich pathologische Substanzen, so septisches Fleisch und tuberkulöse Milch; zuweilen dienen sie pathogenen und besonders toxigenen Organismen als Nährböden z. B. dem bac. botulinus und den Flügge'schen Milchbazillen. Sie können ausserdem als leblose Zwischenträger dienen, wie z. B. die Gemüse Boden- und Wasserbakterien übertragen können.

Uebertragung durch Insekten und Arachnoideen. Zahlreiche Insekten und Arachnoideen, die das Blut des Menschen und der Tiere saugen können, oder auf Kadavern und Dejektionen leben, werden auf diese Weise zu Infektionsüberträgern, und zwar weniger häufig durch Infizierung der Nahrungsmittel und Gegenstände, als meist dadurch, dass sie durch Stiche und dergleichen das Virus, dessen Träger sie sind, direkt einimpfen.

Der Mechanismus der Uebertragung ist aber meist nicht so einfach, wie man glauben sollte. Eine einfache Uebertragung ist überhaupt ganz selten; gewöhnlich müssen sich die Parasiten vorher im Körper von wirbellosen Tieren entwickeln. So hat man bei verschiedenen Coleopteren, die auf tierischen Häuten gefangen wurden, Milzbrandsporen gefunden (Proust, Heim). Die aufgenommenen Mikroorganismen können dabei mitunter die betreffenden Insekten auch töten. So fand Yersin[1]), dass die Pestbazillen für Fliegen pathogen sind.

Unter den durch Stich übertragenen Krankheiten erwähnen wir die Pest, das Rückfallfieber und die Tse-tsefliegenkrankheit (oder Nagana). Die Pest ist eigentlich eine Ratteninfektionskrankheit. Sie wird gewöhnlich durch Flöhe

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VIII. 1894. Bd. XIII. 1899.

von Ratte auf Ratte, und von der Ratte auf den Menschen übertragen (Simond)[1]. Hat der Bazillus einmal den menschlichen oder tierischen Körper verlassen, so kann er vielleicht überhaupt nur durch Vermehrung in Insektenleibern (Flöhen, Wanzen) vor Vernichtung bewahrt bleiben. Auch die obligat parasitischen Spirillen des Rückfallfiebers bleiben wahrscheinlich in Wanzen am Leben. Endlich sind einige Fliegen (glossinae, Fam. der Musciden, Ord. Diptera brachycera) die ausschliesslichen Ueberträger des Trypanosoma der „Nagana“ (der „Krankheit der Tse-tse-Fliege“).

Mitunter vollenden, wie bereits erwähnt, die Parasiten einen Teil ihrer individuellen Entwickelung innerhalb von wirbellosen Tieren, so die Coccidien der Malaria und verwandte Hämatozoen. Mitunter ist aber die Entwickelung noch viel komplizierter. Das Piroplasma bigeminum des Texasfiebers ist davon ein merkwürdiges Beispiel. Es sind Zecken (boophilus bovis — Arachnoideenart), welche das Blut der mit jenen Parasiten infizierten Ochsen saugen; darauf fallen sie ab, brüten eine Woche lang oder noch länger und sterben dann. Die Larven kriechen nach 20—45 Tagen aus, suchen wieder Ochsen auf, um sie von Neuem zu infizieren. Es findet also dabei eine hereditäre Uebertragung des Parasiten von einer Generation Zecken auf die nächste statt (Smith und Kilborne[2]) — Pound — Hunt — Koch[3]).)

3. Eindringen in den Organismus und Schicksal darin.

Die Mikroorganismen können zwar an allen möglichen Stellen in den tierischen Organismus eindringen, doch ist die

---

1) Simond, La propagation [illegible] Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XII. 1898.

2) Investigations into the nat[illegible] tion of Texas or Southern Cattle Fever. By [illegible] Kilborne. Washington. [illegible] (Vorläu[illegible] 1889. Dec. 4.) — [illegible] tt für [illegible] II. 1893. p. 511 ff.

3) Berichte üb[illegible] sse [illegible] Rathes Dr. Koch im [illegible] vo[illegible] f. Bakt. u. Par. Bd. [illegible] p. 2[illegible] sich bei: George F. [illegible] Die I[illegible] (Ixoden) und Myriapo[illegible] i d[illegible] heiten. Hygienische R[illegible] g. I[illegible]

Eingangspforte nicht gleichgültig für ihr weiteres Schicksal. Es liegen dann nämlich mehrere Möglichkeiten vor:

1. Der Parasit wird sofort zerstört.

2. Die Entwickelung bleibt zwar eine lokale und vorübergehende, aber der Mikroorganismus ruft durch seine Sekrete toxische Symptome hervor (Tetanusbazillus).

3. Die Entwickelung ist lokal, aber so langdauernd, dass dadurch Läsionen entstehen. Dabei kann es sich entweder um Toxin erzeugende Organismen handeln (Diphtheriebazillen, Choleravibrionen), oder um Infektionserreger im gewöhnlichen Sinne des Wortes (Streptobazillen des weichen Schankers, Bakterien der akuten und subakuten Conjunktivitiden). Der Verlauf kann dabei akut oder chronisch sein.

4. Der Parasit kann sich zwar generalisieren, aber die Infektionsbedingungen lokalisieren ihn an der Eingangspforte (heisse und kalte Abscesse).

5. Der Parasit entwickelt sich zuerst lokal, dann generalisiert er sich entweder durch Lymph- oder durch Blutmetastasen, oder durch beides. Die Verbreitung durch die Lymphwege ist weniger rasch, denn hierbei bildet jedes Lymphganglion ein Hindernis für die weitere Verbreitung. Oft lassen dabei Lymphangitiden und Lymphadenitiden (akuter und chronischer Wurm) den Weg der Mikroorganismen erkennen. Wenn dieselben alle einzelnen Barrieren des Weges überwunden haben, so dringen sie zuletzt in die allgemeine Zirkulation ein. Primäres oder sekundäres Eindringen in das Blut kann verschiedene Folgen mit sich führen. Zuweilen wird der Parasit rasch vernichtet, mitunter lokalisiert er sich dann an andern Körperstellen und erzeugt so Metastasen; in manchen Fällen endlich vermehrt er sich im Blute und führt so durch Sephthämie rasch den Tod herbei. Allbekannte Beispiele hierfür bieten akute (Pneumokokken-, Streptokokken- und Staphylokokken-Invasionen) und chronische Infektionen (Tuberkulose, Rotz).

6. Der Mikroorganismus kann nur als Sephthämieerreger fortkommen, als wahres Hämatozoon (Erreger der Malaria und des Texasfiebers; Trypanosomen; Spirillen des Rückfallfiebers und der Sakharoff'schen[1]) Gänsekrankheit. Der Verlauf hierbei ist entweder akut oder chronisch.

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. V. 1891. p. 564. cf. Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VII. 1893. p. 801 ff.

7. Der Parasit kann sich nur im Nervensystem entwickeln und verbreitet sich dabei, ohne an der Eintrittsstelle eine Läsion hervorzurufen, längs der Nervenstämme, bis er so das Centralorgan erreicht und sich dort üppig entwickelt (Hundswut).

8. Der Parasit sucht gewisse Zellen auf, in denen er sich ausschliesslich entwickeln kann, und vollendet daselbst einen Teil seiner Entwickelung. (Protozoen — richtiger würde man auch die Hämatozoen an dieser Stelle setzen.)

Der Verlauf der Infektion kann also sehr variieren. Je nach der Natur des Parasiten und des Wirtes kommt es zu ausschliesslich akuten (Hühnercholera), oder chronischen Erkrankungen (Lepra), oder zu Affektionen, die bald akut, bald chronisch auftreten (Tuberkulose, Rotz). Durch die Drüsen können die Parasiten nur dann ausgeschieden werden, wenn sie dort zuvor Läsionen hervorgerufen haben. Durch den Urin können z. B. die Typhoid- und Milzbrandbazillen ausgeschieden werden; mit der Milch die Tuberkelbazillen; durch die Galle gewisse andere pathogene Arten etc. Die Anwesenheit des Wutgiftes im Speichel hat die besondere Ursache, dass die Noxe hierbei zentrifugal die Nervenstämme verfolgt und so zu den Speicheldrüsen gelangt.

Die infizierten Organismen können noch nach vollständigem Verschwinden der Parasiten unterliegen, wobei sie an den vorher produzierten Giften zu Grunde gehen (Tetanus). Ferner sterben mitunter die Versuchstiere kachektisch, nachdem sie an der Grenze stehende Dosen von Virus erhalten hatten: Aussaat von Blut oder Organen gibt dann negative Resultate.

4. Bedingungen der Infektion.

Hierbei kommt der Mikroorganismus, die Natur des Wirtes und der Infektionsmodus in Betracht — was alles nahe Beziehungen hat zu der später zu behandelnden Frage, wie man die natürliche Immunität überwinden kann. Im Anschlusse daran werden wir auf die Bedingungen eingehen, welche die Infektionen lokalisieren.

Mit den Mikroorganismen zusammenhängende Bedingungen. Es handelt sich dabei vor allem um den Grad der Virulenz und die angewandte Dose des Virus. Je höher dessen Virulenz, desto grösser ist einerseits die Neigung zur Sephthämie bei den dazu befähigten Bakterien, desto geringere Bedeutung besitzt andererseits die Art der lokalen Läsion. Impft man z. B. unter die Ohrhaut von

Kaninchen serienweise gleiche Mengen von Streptokokken mit abnehmender Virulenz, so beobachtet man folgende Abstufungen: 1. foudroyante Sephthämie mit leichtem, hämorrhagischem Oedem an der Impfstelle (letzteres ist oft kaum der Rede wert). — 2. Typisches Erysipel mit nachfolgender Sephthämie. — 3. Erysipel ohne Sephthämie (wobei die Tiere kachektisch noch nach mehreren Wochen sterben können.) — 4. Lokale Abscesse mit oder ohne nachfolgende Kachexie. — 5. Transitorische, immer gutartige Induration. — 6. Flüchtiges Oedem (Achalme)[1].

Eine Erhöhung der Dosen hat nicht immer dieselbe Wirkung wie die Erhöhung der Virulenz, eine Thatsache, die oft nicht genügend beachtet wird.

Bedingungen vonseiten des Organisms. — *1. Physiologische Bedingungen.* — Am wichtigsten ist dabei die Tierart. So sind die Kaltblüter gewöhnlich unempfänglich gegen die Krankheiten der Warmblüter. Innerhalb der Spezies zeigen wieder die verschiedenen Rassen grosse Unterschiede in der Empfänglichkeit: Der für den französischen Hammel höchst gefährliche Milzbrand, sowie auch die Schafpocken, veranlassen kaum Verluste bei den algerischen Rassen. Auch das Alter ist von Bedeutung. Junge Tiere sind zwar meist empfindlicher gegen Infektionen als ältere; doch können z. B. junge Schweine unter 3—4 Monaten nicht den Rothlauf bekommen. Die individuellen Unterschiede in der Prädisposition sind allen Ärzten und Experimentatoren wohlbekannt. Endlich sei noch erwähnt, dass Schwangerschaft im Allgemeinen eine Infektion begünstigt.

2. Die pathologischen Bedingungen, die den ganzen Organismus verwundbarer machen, sollen erst an einer anderen Stelle besprochen werden.

Einfluss der Inokulationsweise. — Beobachtung und Experiment beweisen, dass die intracerebrale Inokulation gewöhnlich am bedenklichsten ist; auch diejenigen in die vordere Kammer sowie in die serösen Höhlen sind meist sehr gefährlich; trotzdem kann man Meerschweinchen und Kaninchen intraokulär gegen Milzbrand vaccinieren (Manfredi und Viola)[2], und Einimpfung der Kuhpocken in die serösen Säcke erzeugt ebenfalls Immunität. Ferner kann

---

1) Achalme, Sur l'érysipèle. Paris. 1893.

2) Zeitschrift f. Hygiene und Infektionskr. Bd. XXX. 1899.

man durch die sonst so gefährliche intravenöse Injektion oft genug die Tiere refraktär machen, so bei den Schafpocken, der Lungenseuche, dem Rauschbrand, der Pasteur'schen Sephthämie und der Rabies der Herbivoren. Intramuskuläre Inokulation eignet sich am besten für Anaërobien. In manchen Fällen sind Skarifikationen das einzige Aushülfemittel (Kuhpocken).

Uebrigens muss man in dieser Hinsicht wohl unterscheiden zwischen Infektion und Krankheit. So erzeugt der Choleravibrio experimentell in dem Darmtraktus des Menschen, des Ziesels und der jugendlichen Nager typische Cholera; subkutan oder intraperitoneal verläuft dagegen die Infektion unter einem ganz anderen Bilde.

Bedingungen für die Lokalisation der Infektion. — Manche Mikroorganismen haben eine ausgesprochene Vorliebe für dieses oder jenes Organsystem. Impft man die Schafpocken in die Trachea eines Hammels, so werden sich dieselben immer auf der äusseren Haut lokalisieren; spritzt man ferner das Virus der Lungenseuche unter die Haut jugendlicher Bovinen, so tritt die Entzündung ausschliesslich auf der Serosa auf; und die Pferdepocken rufen bei Inokulation in die Venen junger Hühner nur Affektionen der Haut und Schleimhaut hervor. Gewisse Rassen von Bakterien besitzen, wenn auch weniger deutlich, dieselbe Tendenz. Der Colibazillus z. B. von Gilbert und Lion[1]) hat eine Vorliebe für das Endothel des Herzens und der Arterien; und ein von Bezançon und Griffon isolirter Staphylokokkus erzeugt fast unweigerlich Gelenkaffektionen. Manche pathogenen Organismen endlich gewinnen erst dann eine Affinität für ein bestimmtes System, wenn ihre Virulenz abnimmt. Mässig virulente Pneumokokken befallen gern die Gelenke (Besançon und Griffon)[2]). — Was den Einfluss des Organismus betrifft, so sind junge Tiere für Osteomyelitiden aus dem Grunde prädisponiert, weil bei ihnen in der Gegend der Epiphysenlinien eine überreiche Ernährung stattfindet, also eine Art von physiologischer Entzündung. Die experimentellen Ermittelungen decken sich hierbei vollständig mit den klinischen Beobachtungen: spritzt man nämlich in die Venen eines jungen Kaninchens mässig virulente Staphylokokken, so loka-

1) Semaine Médicale. 1888. p. 143. 1889. p. 21.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIV. 1900. p. 449ff.

lisieren sie sich in der Nähe der Epiphysenknorpel (Lannelongue und Achard)[1]. In ähnlicher Weise sind alle *loci minoris resistentiae*, alle abgearbeiteten Organe die Lieblingsstellen für die Lokalisierung der Infektionserreger. — Hinsichtlich des Einflusses der Inokulationsweise beweist schon das eben Gesagte, dass sich die Mikroorganismen nicht notwendiger Weise da entwickeln, wohin man sie gerade eingespritzt hat. Bei manchen Affektionen ist die Art der Infektion ganz gleichgültig; bei andern gelingt dieselbe nur auf einem ganz bestimmten Wege (Cholera, Erysipel); einige lassen sich überhaupt nicht experimentell erzeugen, und bei manchen gelingt dies nur unter Anwendung von gewissen Kunstgriffen. Wenn man auf die Gelenke von tuberkulösen Tieren Traumata einwirken lässt, so kann man zuweilen dadurch einen tumor albus erzeugen (Max Schüller)[2]. In ähnlicher Weise kann man nach intravenöser Injektion durch Verletzungen der Gelenke, Knochen, Herzklappen . . . an diesen Stellen eine Lokalisierung des eingespritzten Virus hervorrufen.

5. Symptome der Infektion.

Eine Infektion verräth sich durch gewisse Läsionen und Symptome, auf deren Beschreibung wir nicht eingehen können. Die allgemeinen Fragen, die sich hierbei erheben, sind gut behandelt in dem Werke von Roger[3], auf das wir daher unsere Leser verweisen.

Im klinischen Sinne unterscheidet man akute und chronische, cyclische und unregelmässige, intermittierende und kontinuierliche Infektionen. In anatomischer Hinsicht gibt es Erkrankungen, die überhaupt keine sichtbaren Läsionen hervorrufen; bei andern beobachtet man nur eine allgemeine Kongestion der Organe, wozu noch eine Milzschwellung (z. B. bei Sephthämien), multiple Ecchymosen (bei hämorrhagischen Sephthämien) hinzukommen können. Im Einzelnen lassen sich die lokalen Alterationen in folgende Gruppen einteilen.

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. V. 1891. — cf. auch Compt. rend. de l'Acad. des scs. 10 mars 1890.

2) Max Schüller, Experimentelle und histologische Untersuchungen über die Entstehung der skrophulösen und tuberkulösen Gelenkleiden. Stuttgart. 1880. — Pathologie und Therapie der Gelenkentzündungen. Wien. 1887.

3) Roger, Introduction à l'étude de la médecine. Paris.

1. Seröse Exsudate. Es finden sich darin keine geformten Elemente (z. B. im Milzbrandödem, in den citronengelben, pleuritischen Exsudaten).

2. Katarrhe (schleimige und schleimig-eitrige). — Sie sind charakterisiert durch Hyperhämie, übermässige Sekretion der Schleimdrüsen und Veränderungen am Epithel, womit sich eine mehr oder minder reichliche Leukocyteninfiltration verbindet. Sie werden oft durch Mikroorganismen hervorgerufen, die sich nur auf der Oberfläche zu entwickeln vermögen (z. B. Gonokokken).

3. Pseudomembranen. Man muss hierbei diejenigen der mucosae — die nur so lange bestehen und sich ausbreiten, als der Infektionserreger anwesend ist, und sich dann abstossen (Diphtherie) — von denjenigen der serösen Häute unterscheiden, die, wie z. B. bei der eitrigen Pneumokokkenpleuritis, mit einer fibrinös-eitrigen Entzündung verbunden sind und sich schliesslich immer organisieren, wenn auch zuweilen nur teilweise.

4. Eiterungen. Dies sind leukocytenreiche Exsudate, welche sich verflüssigen. Man beobachtet dieselben auch als Metastasen bei Pyämie. Eine Eiterung kann verschiedene Ursachen haben: lebende Bakterien, Schimmelpilze, Hefen, Amöben (bei dysenterischen Abscessen); oder tote Mikroorganismen (Pasteur und Joubert), oder endlich chemische Substanzen. Sie kann sich rasch oder langsam ausbilden. Im letzteren Falle wird der Infektionsheerd schliesslich oft steril: die Wirkung hat also die Ursache überdauert.

5. Gangrän. — Dieselbe kann primär auftreten, oder auch sekundär infolge von Gefässobliteration. Gangrän ist eine mit Fäulnis verbundene Nekrose: es ist Fäulnis am Lebenden. Obligate Anaërobien (Sephthämie- und Rauschbrandbazillen) und verschiedene fakultative Anaërobien sind die Erreger dieser Gährung der lebenden Materie.

6. Granulationen (Granulationsgeschwülste, Tuberkulose und Pseudotuberkulose). — Den Anfang bilden leukocytäre Knötchen, die sich je nach der Art des Falles in Sklerose, Verkalkung oder Verkäsung umwandeln, worauf noch eine akute oder chronische Erweichung folgen kann. Die Sklerose kann in allen Stadien als eine Art von Heilung dazwischen treten. Die Granulome sind gefässlos.

7. Sklerose. Jeder etwas stärkere Insult endigt schliesslich in einer Sklerose. Das so neugebildete gefäss-

arme und sich stark retrahirende Gewebe zeigt die wohlbekannten Vor- und Nachteile des Narbengewebes. Gewisse Infektionen endigen mit Vorliebe mit fibrösen Neubildungen (Rhinosclerom).

8. Amyloide Entartung. Diese merkwürdige Umwandlung des Bindegewebes und der Gefässe wird häufig im Verlaufe von Kachexien beobachtet.

Während die serösen und leukocytenreichen Exsudate entstehen und die eben erwähnten Veränderungen nach sich ziehen, spielen sich an den fixen Bindegewebszellen mancherlei Veränderungen ab, nämlich körnige oder fettige Entartungen (die man nicht mit Fettablagerung verwechseln darf), ferner körnig-fettige oder vakuoläre Entartungen, die in vollständige oder teilweise Heilung (Atrophie) ausgehen können — sodann wachsartige oder glasige (Weigert'sche Koagulationsnekrose) oder käsige Entartungen, die ganz irreparabel sind. Man kann bei den Infektionen oft eine primäre Zellatrophie beobachten, die auf mechanischen oder nutritiven Störungen beruht.

6. Hereditäre Infektion.

Variola und Milzbrand können von der Mutter auf den Fötus übergehen: Das ist aber keine hereditäre Infektion. Denn zu diesem Begriffe gehört, dass ein Teil der Eltern schon vor der Zeugung krank ist. Der Einfluss des Vaters in dieser Hinsicht zeigt sich bei der Lues, mütterlicher dagegen in den (übrigens sehr seltenen) Fällen von fötaler Tuberkulose. Das beste Beispiel aber einer solchen Uebertragung bietet uns die Geschichte der unter dem Namen „Pébrine“[1]) bekannten Seidenraupenkrankheit, wobei der Infektionserreger in das Ei eindringt und darin durch mikroskopische Untersuchung nachgewiesen werden kann (Pasteur)[2]). Aehnlich muss es sich bei piroplasma bigeminum[3]) verhalten, aber man hat bis jetzt die Entwickelung des Parasiten noch nicht in den Zeckeneiern verfolgen können. Doch scheint im Gegensatze zu der Pebrine der Parasit hier für die jungen Larven ganz ungefährlich zu sein. Die Plazenta können die

1) Synonyma: Flecksucht, Gattino, maladie des corpuscules.

2) Die Resultate der in den Jahren 1865—1870 ausgeführten Untersuchungen wurden in dem klassischen Werke zusammengefasst: Études sur la maladie des vers à soie. Paris. 1870.

3) S. o. p. 178.

Bakterien nur dann überschreiten, wenn dieselbe bereits Läsionen aufweist (Malvoz)[1]).

7. Mischinfektionen.

Man muss hierbei scharf unterscheiden zwischen einer primären Mischinfektion und sekundären Infektionen.

Primäre Mischinfektionen. Sie sind meist gefährlicher als eine Einzelinfektion, wie wir genauer sehen werden, wenn wir die Mittel und Wege, die natürliche Immunität zu brechen, kennen lernen werden. So konnte Metschnikoff[2]) eine experimentelle, intestinale Cholera bei jungen Nagern hervorrufen, indem er dem Choleravibrio 3 andere „begünstigende" Mikroorganismen associierte. Derselbe Gelehrte hat übrigens nachgewiesen, dass es ebenso gut „hindernde" wie „begünstigende" Associationen gibt. Pasteur hatte schon auf den Antogonismus gewisser Bakterien gegenüber den Milzbrandbazillen aufmerksam gemacht, worauf wir später (bei Besprechung der künstlichen Immunität) zurückkommen werden.

Sekundäre Infektionen. Die meisten sogenannten „Autoinfektionen" sind sekundäre Infektionen. Wenn solche zu einer früheren schon bestehenden Krankheit hinzutreten, verschlechtern sie fast immer deren Prognose. Indessen hat Emmerich[3]) Kaninchen, die an Milzbrand erkrankt waren, durch intravenöse Injektion von Streptokokken heilen können. Wir zweifeln freilich, ob eine derartige Bakteriotherapie eine grosse Zukunft hat.

8. Infektion und Intoxikation.

Jede Infektion ist mit einer Intoxikation verbunden. Nur ist bei den mehr oder weniger generalisierten Affektionen der Angriffspunkt der Gifte durch die Mikroorganismen selbst verdeckt. Bei den ausgesprochen toxischen Affektionen aber, und noch viel mehr bei den experimentellen Toxininokulationen kann man schon eher das Wesentliche des Vorgangs erkennen, wenn dies auch mit ganz besonderen Schwierigkeiten verbunden ist, da man nur schwer die Giftwirkung *in vivo* verfolgen kann.

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. II. 1888.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VIII. 1894.

3) Archiv für Hygiene. Bd. VI. p. 442.

Lösliche Toxine. — Bei diesen beobachtet man als lokale Reaktion ein Oedem, das meist in Nekrose ausgeht und je nach der Dosis mit oder ohne allgemeine Vergiftung verläuft. Hierbei erzeugt intrakranielle Injektion meist besonders schwere Symptome, doch kommt es dabei auch auf die Tierart an. So ist z. B. das Kaninchen gegen Tetanin bedeutend empfindlicher vom Cerebrum als von der Haut aus, während sich Meerschweinchen und Ratte umgekehrt verhalten. Nach Morax[1]) erzeugt das Diphtherin auf der gesunden Conjunctiva typische Pseudomembranen, was geradezu an die heftigen Wirkungen des Schlangengiftes oder des Abrins auf jenes Organ erinnert. Bakterielle Gifte sind meist vom Magen und Darme aus unschädlich, und dies haben sie mit manchen vegetabilischen Giften gemeinsam. So wird, wie Carrière[2]) nachgewiesen hat, Tetanin durch das Ptyalin, den Magensaft und die Galle, sehr abgeschwächt und durch Pankreatin zerstört — ferner Curare von der Galle und den Darmbakterien vernichtet, von dem Darmepithel aber abgeschwächt — so wird auch das Schlangengift vom Ptyalin sehr abgeschwächt, von dem Magensaft und der Galle teilweise, vom Pankreatin sogar vollständig zerstört. Man sieht, die Bakteriengifte finden mächtige Gegengifte in den Verdauungsorganen.

Die Toxine können zwar auf die verschiedensten anatomischen Elemente einwirken, ihr Hauptangriffspunkt bleibt aber doch immer das Nervensystem, was deutlich bei dem Botulismus, dem Tetanus und der Diphtherie in die Augen springt. Was dabei ihren centripetalen Weg betrifft, so handelt es sich nach Marie[3]) bei dem Tetanin nicht nur um den Blutweg, sondern auch um Verbreitung längs der Nervenbahnen, wie folgende Experimente beweisen: Wenn man eine tötliche Dosis mimima von Tetanin in den nerv. ischiadicus eines Kaninchens injicirt, so stirbt das Tier unter einer Contraktur im Niveau des inokulierten Gliedes; — durchschneidet man dagegen den zweiten Cervikalnerven eines Kaninchens und spritzt dann eine gleiche Dosis in einen Muskel des nun gelähmten Gliedes, so tritt überhaupt nichts weiter ein; — endlich braucht man 7 oder 8mal so viel Tetanin um ein Kaninchen durch intravenöse Injektion zu töten, als bei sub-

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XII. 1898.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899.

3) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XI. 1897. Bd. XII. 1898.

kutaner oder intranervöser Anwendung. Dabei ist ausserdem wohl anzunehmen, dass die subkutane Inokulation überhaupt nur durch die Hautnervenäste als intranervöse wirkt. Wir vermuten ferner, dass die meisten Bakteriengifte sich mit Vorliebe längs der Nervenstämme verbreiten. Was die Art der Wirkung des Tetanins auf die Nervenzellen betrifft, so weiss man durch die bereits erwähnten Versuche von Wassermann und Takaki[1]), dass sie damit eine Verbindung eingehen, wodurch spezielle, von Marinesco genauer untersuchte Störungen entstehen.

Die Toxine diffundieren ebenso langsam *in vivo* wie *in vitro*, und während der Diffusion verschwindet viel davon im tierischen Haushalte, der es also doch wohl zerstören oder zum grössten Teile ausscheiden muss. Wir sahen schon, dass bei intravenöser Injektion die minimale tötliche Tetanindosis viel grösser ist, als bei subkutaner Anwendung: der Unterschied zwischen beiden ist ein recht gutes Maass für jenen Verlust. Marie[2]) hat noch auf andere Weise jenen Verlust bei der Diffusion zu messen versucht; wenn man nämlich das Tetanin in das Gefässsystem des Kaninchens einführt, so bleibt das Blut 17 Stunden lang toxisch; wählt man dagegen das Unterhautzellgewebe, so bleibt hierin die Giftwirkung 25 Stunden erhalten.

Bei der Frage, ob die Bakteriengifte durch sich selbst wirken, haben Courmont und Doyon[3]) die Meinung geäussert, dass sie als Fermente wirkten, welche die wirklichen Gifte erst aus den Körperflüssigkeiten kraft eines zymotischen Prozesses entwickelten. Als Stütze dient ihnen dabei, dass einerseits das Blut tetanischer Tiere ohne Inkubation Tetanus erzeugt, und dass andrerseits Frösche deshalb im Winter nicht tetanisch werden könnten, weil dann die Temperatur nicht so hoch liege, als für den zymotischen Akt nötig sei. Marie hat dagegen nachgewiesen, dass das Blut tetanischer Tiere Tetanus mit gewöhnlicher Inkubationsdauer erzeugen kann, und dass Frösche bei 13—18^{0} ganz wohl tetanisch werden können. Fragen wir uns bei der Gelegenheit, was überhaupt die Inkubationszeit bei der Inokulation von Toxinen

1) Berliner klin. Wochenschrift. 1898.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XI. 1897.

3) Comptes rendus de la Société de biologie. 1892. 1893.

zu bedeuten hat, so zweifeln wir nicht, dass sie nur ein Anzeichen für die langsame Diffusion derselben ist. — Bei den Alkaloiden verhält sich dies bekanntlich anders.

Wie die Toxine ausgeschieden werden, weiss man noch nicht. Stepanoff[1]) fand beim Studium eines vegetabilischen Toxines, des Ricines, dass dasselbe für kürzere oder längere Zeit im Blute zirkuliert und dann durch den Darm in Diarrhöen ausgeschieden wird. Das giebt uns schon einen gewissen Wegweiser. Wir werden indessen auf die Art der Zerstörung der Bakteriengifte im Tierkörper erst später genauer eingehen.

Malleïn und Tuberkulin. Wenn man diese Körper einspritzt, so rufen sie an allen den Stellen, wo tuberkulöse bez. Rotz-Erkrankungen bestehen, eine mitunter sehr heftige Entzündung hervor, was geradezu pathognomonisch ist.

Gifte in den Bakterienleibern. Inokuliert man den Tieren tote Mikroorganismen, so können sie Abscesse (Typhoidbazillen, Choleravibrionen), oder Granulationsgeschwülste (Tuberkelbazillen), oder endlich allgemeine Vergiftung hervorrufen. Die interkranielle Injektion ist auch hierbei gewöhnlich die gefährlichste Methode. Erwähnt sei dabei noch, dass manche sterilisierte Bakterien, namentlich auch Gonokokken, eine lebhafte Entzündung hervorrufen, wenn man sie auf die Conjunctiva bringt (Morax).

II. Entzündung.

Definition: Die Entzündung bedeutet den Kampf des Organismus gegen Infektionserreger.

Indem wir nunmehr zur Besprechung dieser Erscheinung übergehen, werden wir zunächst die vergleichende Pathologie der Entzündung besprechen, und hiernach die bei den höheren Wirbeltieren einerseits durch Mikroorganismen, anderseits durch Toxine erzeugte Entzündung gesondert erörtern. Denn da die Mikroorganismen auf den Tierkörper durch ihre Sekrete einwirken, so ist es zweckmässig, den Mechanismus der Infektion demjenigen der Intoxikation gegenüberzustellen.

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. X. 1896.

A. Vergleichende Pathologie der Entzündung.

Wir können hier zwar keinen Auszug aus dem klassischen Werke von Metschnikoff[1]) geben. Es wird aber schon ein kurzer Ueberblick zum Beweise des Satzes genügen, dass im ganzen Tierreiche die phagocytäre Zelle das konstante Schutzmittel gegen die Infektionserreger ist.

Wir sahen schon, dass die Amöben imstande sind, Mikroorganismen aktiv zu ergreifen und zu verschlucken. Meistens leben sie von den verschluckten Bakterien (man vergleiche hierzu das oben auf S. 144ff über Amöbenkulturen Gesagte); mitunter aber werden auch die Rollen vertauscht, und die Mikroorganismen entwickeln sich im Innern des Rhizopoden, der daran zugrunde geht und ihnen als Nährboden dient. In diesem Falle haben also die Mikroorganismen Substanzen secerniert, die entweder als Toxine auf die Amöben wirken oder Antagonisten zu deren Körpersäften sind — vielleicht sogar beides zu gleicher Zeit.

Das Protozoon, das nichts weiter als ein isolierter Phagocyt ist, verteidigt sich also durch intracelluläre Verdauung. Da nun auch bei den Metazoen die schützenden Elemente den Amöbentypus bewahrt haben, so verteidigen sie sich genau in derselben Weise durch die verdauende Kraft ihrer Phagocyten. Zur Veranschaulichung dieses Gedankens greifen wir zwei Beispiele heraus: einmal wirbellose Tiere, bei denen die Gefässe, soweit sie überhaupt vorhanden sind, keine Rolle spielen, und andererseits Batrachierlarven, bei denen eine bestimmte Körpergegend aus dem gefässlosen in den gefässhaltigen Zustand übergeht.

1. Bei den wirbellosen Tieren bilden diejenigen mit weichem Integumente (Würmer) einen Gegensatz zu denen mit widerstandsfähigem Hautorgan (Crustaceen, Insekten). Da die ersteren Infektionen aller Art ausgesetzt sind, so besitzen sie gewöhnlich auch wohl entwickelte Verteidigungsmittel. Bei dem Kampfe von nais proboscidea gegen gewisse Mikrosporidien, treten die Endothelzellen des Peritoneums in Thätigkeit; der Kampf des lumbricus dagegen wider eine Gregarinenart der Gruppe microcystis, (die in den männlichen Organen parasitiert), vollzieht sich durch seine Meso-

---

1) Metschnikoff, Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Paris. 1892.

dermzellen. Diese umgeben die Sporozoen und zwingen sie dazu, sich einzukapseln (Fig. 23).

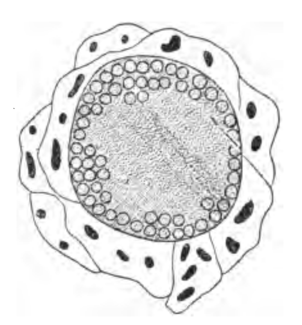


Fig. 23. — Phagocyten des lumbricus, die eine Gregarinencyste umgeben. (Nach Metschnikoff.)

Mitunter gelangt die Gregarine trotzdem zur freien Entwickelung, meist aber stirbt sie in ihrer Cyste. Man kann dann sehen, wie die Phagocyten sich in fixe Bindegewebszellen umwandeln und ein Miniatursäckchen rings um den degenerierten Parasiten bilden.

Die Tiere mit festem Integumente sind zwar viel weniger Infektionen ausgesetzt; wenn aber eine solche einmal eingetreten ist, so sind sie fast ohne Verteidigungsmittel, und der Kampf wendet sich fast immer zu Gunsten des Angreifers. Die Daphnien, kleine Süsswasserkrebse, sind gegen saprolegnia, pasteuria, den spirobacillus Cienkowskii und verschiedene Protozoen fast machtlos. Doch können sie über monospora bicuspidata, eine Hefenart, Herr werden, wenn die Zahl der aufgenommenen Bazillen nicht gar zu gross ist. Die zugespitzten Monosporasporen dringen durch die Darmwand, geraten so in die Leibeshöhle und werden dort von den Phagocyten sofort ergriffen und bis zu einem gewissen Prozentsatze von ihnen rasch zerstört. Ist aber die Zahl gar zu gross, so gelingt es einigen Sporen auskeimen, bevor sie verschluckt werden konnten. Die so entstandenen Conidien werden aber nur noch schwierig eine Beute der Phagocyten — ein Phänomen, wozu das Verhalten der Leukocyten gegen reine Tetanussporen und gegen Tetanusbazillen (wovon später die Rede sein wird) eine vorzügliche Parallele bietet — und rufen so eine tötliche Allgemeininfektion hervor (Fig. 24).

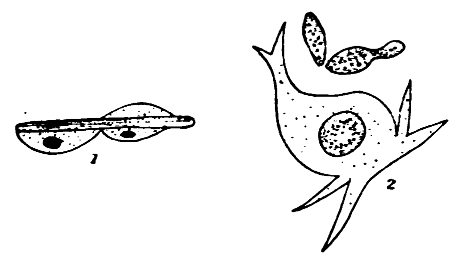


Fig. 24. — 1. Eine Monosporaconidie, die von zwei Leukocyten einer Daphnie umgeben ist. — 2. Ein Leukocyt von cleonus punctiventris, der nicht imstande ist die Conidien von isaria destructrix zu verschlingen. (Metschnikoff.)

Die meisten Insekten sind sehr arm an weissen Blutkörperchen, was den schweren Verlauf, z. B. der unter dem Namen „Flacherie" bekannten Seidenraupenkrankheit erklärt[1]). Balbiani[2]) hat nachgewiesen, dass bei den Arthropoden die Widerstandsfähigkeit gegen experimentelle Infektionen im Verhältnis zur besseren Entwickelung des Phagocytenapparates wächst.

2. Nun wollen wir mit einer in eine Karminemulsion eingetauchten Nadel einen Einstich in das gefässlose Rudiment der Flosse einer jungen Axolotllarve machen: Sofort strömen die Wanderzellen des Mesoderms auf die gereizte Stelle hin und verschlingen die Farbstoffkörner, während die fixen Bindegewebszellen keinen Anteil daran nehmen. Wir haben hier wieder ein genaues Abbild der Entzündung bei wirbellosen Tieren, wobei es also nur auf die Chemotaxis und die verdauende Kraft der Leukocyten ankommt.

Jetzt wollen wir aber dasselbe Experiment mit einer älteren Larve versuchen, die schon ein wohlentwickeltes Gefässsystem hat. Es erweitern sich dann die der verletzten Stelle benachbarten Gefässe, die Zirkulation verlangsamt sich, die Leukocyten, und zwar hauptsächlich multinukleäre, legen sich an die Endothelzellen an, drängen ihre aneinanderstossenden Ränder auseinander und schlüpfen durch die so gebildeten Stomata hindurch, die sich hinter ihnen wieder schliessen: wir haben das Phänomen der Diapedese vor uns (cf. Fig. 29). Wenn sich so die Phago-

1) Synonyma: Schlafsucht, maladie des morts-flats.
1) Comptes rendus de l'Acad. des scs. T. CIII. p. 952.

cyten an der gereizten Stelle angehäuft haben, so degenerieren sie zum Teile und werden von den grossen uninukleären Leukocyten verschluckt; andere kehren in die Zirkulation zurück, noch andere endlich wandeln sich in ramificierte, fixe Bindegewebszellen um.

Das gewählte Beispiel gibt ein gutes, schematisches Bild von dem Verlauf einer Entzündung bei den höheren Vertebraten. Wir ersehen daraus, dass das Gefässsystem dem Organismus erlaubt, rasch eine grosse Anzahl von Leukocyten an die bedrohten Punkte zu werfen. Der Kampf selbst aber verläuft an diesen Punkten genau wie bei den wirbellosen Tieren, was uns zahlreiche Beispiele beweisen sollen.

B) Durch Mikroorganismen erzeugte Entzündung bei höheren Vertebraten.

Wir müssen uns bei dieser Frage darüber klar werden, welcher Anteil dabei den Phagocyten, den Gefässen, dem Nervensystem, das ja die Blutzirkulation beeinflusst, und endlich den fixen Bindegewebszellen zukommt. Bei der analytischen Behandlung dieser einzelnen Teile stützen wir uns denn wieder auf die Untersuchungen Metschnikoff's und seiner Schüler.

1. Rolle der Phagocyten.

a) Bei akuten Entzündungen.

Wir müssen hierbei die vier Fälle unterscheiden, dass 1. die Infektionen sofort unterdrückt werden, oder 2. dass sie immer lokalisiert bleiben, oder 3. dass sie je nach den begleitenden Umständen bald lokalisiert bleiben, bald sich generalisieren, oder endlich 4. dass sie immer ins Blut übergehen.

1. Die Infektion wird ab ovo unterdrückt. Wir treiben hierbei nicht etwa ein leeres Spiel mit Worten, sondern die Erörterung dieses Falles ist zum Verständnis der andern Fälle notwendig. Denn wir müssen dabei zunächst auf die Frage eingehen, wie sich überhaupt der Organismus gegen das Heer von Keimen schützt, die beständig von aussen her durch die Oberfläche der Nase, des Mundes, des Darmes in ihn eindringen wollen. In dieser Beziehung liegen

für die Mundhöhle Untersuchungen von Hugenschmidt[1]) vor. Bekannt ist, dass Operationen in der Mundhöhle selten Komplikationen nach sich ziehen, trotzdem darin eine äusserst zahlreiche und mannigfache Bakterienflora vorkommt. Der Speichel scheint dabei keine Rolle zu spielen, denn er besitzt keine bakterieide Eigenschaften und dient nur dazu, die Mikroorganismen samt den vergährbaren Speiseüberresten zu verdünnen und zu agglutinieren, sodass sie dann verschluckt und mechanisch ausgestossen werden können. Dieser Umstand besitzt zwar auch seine Bedeutung, da ja die bei schweren Affektionen eintretende Abnahme der Speichelabsonderung oft das Eintreten von Sekundäraffektionen begünstigt. — Ferner hat wohl das Schleimhautepithel immer eine gewisse Bedeutung. Die Epithelzellen des Mundes setzen dem Eindringen der Keime einen erheblichen Widerstand entgegen; ausserdem haben sie die für eine mechanische Reinigung des Mundes wesentliche Eigenschaft, sich beständig zu erneuern. — Sodann mag auch die Association der verschiedenen Mikroorganismenarten ihre Bedeutung besitzen, aber doch wohl an dieser Stelle nicht mehr als sonst im Körper.

Es bleibt also der phagocytäre Apparat des Mundes als wesentliches Schutzmittel für denselben übrig. Unter der Epithelschicht desselben findet sich nämlich geradezu ein lymphatischer See, aus dem die Leukocyten unaufhörlich austreten. Und zwar werden dieselben von dem Speichel nur in dem Verhältnisse angezogen, als darin Mikroorganismen vorhanden sind; denn filtrierter Speichel übt gar keine chemotaktische Wirkung auf die Leukocyten aus. Letztere bewegen sich zwischen den Epithelzellen, ergreifen und zerstören alle Keime, die in die Tiefe der mucosa eindringen wollen. Die Gefahr einer Infektion ist also beständig gegeben, wird aber in jedem Augenblicke von einer beginnenden entzündlichen Reaktion verhindert.

Ebenso verhält es sich bei der übrigen mucosa des Verdauungskanales; die Durchwanderung des Epithels von Leukocyten erreicht aber ihr Maximum in der Umgebung der Peyer'schen Haufen [Ruffer[2])]. In ähnlicher Weise fällt in den Lungenalveolen den „Staubzellen“, die nichts weiter

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. X. 1896.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. V. 1891.

als Phagocyten sind, die Aufgabe zu, die Staubkörnchen zu ergreifen, und wenn sie damit beladen sind, so lagern sie sich in dem alveolären Bindegewebsstroma ab und rufen so unter Anderem die als Anthracosis bekannte Veränderung hervor.

2. Infektionen, die immer lokal bleiben. Hierher gehört vor allem die menschliche Cholera, bei der sich die Vibrionen in dem Darmschleime wie auf einem künstlichen Nährboden entwickeln. Unter dem Einflusse der so gebildeten Toxine kommt es dann zur Vakuolenbildung in den tiefen Schichten des Epithels; dasselbe wird alsdann in Fetzen abgestossen, sodass nun die submucosa dem Eindringen der Bakterien schutzlos preisgegeben ist. Wenn nunmehr die Krankheit nicht einen zu stürmischen Verlauf nimmt, so bleibt die Infektion streng lokalisiert, und man beobachtet bei mikroskopischer Untersuchung der tieferen Schichten der Schleimhaut, dass zahlreiche Vibrionen von den Leukocyten verschluckt worden sind. Man kann aber auch noch auf andere Weise, nämlich bei den in Heilung ausgehenden Fällen durch tägliche Untersuchung der Stühle die Bedeutung der Phagocytose erkennen. Denn man findet dann darin steigende Mengen von weissen Blutzellen, die mit Vibrionen angefüllt sind (Metschnikoff). Dasselbe lässt sich bei der experimentellen Cholera der jungen Kaninchen beobachten.

Cantacuzène[1]) hat ausserdem noch experimentell bei frischen und bei narkotisierten Meerschweinchen die Reaktion der Intestinalschleimhaut auf Einguss von Choleravibrionen (Vibrionen von Massauah) studiert. Bei frischen Tieren beobachtet man in diesem Falle eine Hyperämie mit mässiger Vakuolenbildung in den Epithelien (deren Oberfläche jedoch intakt bleibt), sowie die Aufnahme aller derjenigen Keime durch die Leukocyten, welche in die submucosa vordringen wollen. Dies stimmt also mit dem normalen Mechanismus der Verteidigung überein. — In dem andern Falle verursacht das Opium eine Darmlähmung und eine Stagnation des Darminhaltes. Die Vibrionen können sich infolge davon ungestört entwickeln, wie im Reagenzglase, das Epithel wird abgestossen, und die Bakterieninvasion beginnt. Sobald aber die

---

1) Cantacuzène, Recherches sur le mode de destruction du vibrion cholérique dans l'organisme. Paris. 1894. Steinheil.

Narkose verschwindet, setzt auch die Diapedese der Leukocyten ein, aber die Phagocytose kommt nunmehr zu spät, und das Tier ist verloren*).

3. Infektionen, die bald lokalisiert bleiben, bald sich generalisieren. — Metschnikoff begann seine Untersuchungen mit den hierher gehörigen Fällen und konnte dabei nachweisen, dass der Verlauf der Infektion ausschliesslich von der phagocytären Reaktion abhängt. So werden z. B. bei gutartigem Erysipel des Menschen die Streptokokken von den multinukleären Zellen aufgegriffen, in malignen Fällen dagegen findet man sie ausserhalb der Leukocyten. — Inokuliert man ferner die Bakterien der Hog-Cholera in schwachen Dosen unter die Haut eines Kaninchens, so tritt eine reichliche Diapedese auf, und durch eine energische und vollständige Phagocytose kommt es zur Abscedierung mit nachfolgender Heilung; wählt man dagegen starke Dosen, so erfolgt eine seröse Exsudation ohne Diapedase und infolge davon eine reichliche Keimentwickelung, die in wenigen Stunden sich generalisiert. — Bei wenig empfindlichen Tieren führt subkutane Injektion von Milzbrandbazillen zu vollständiger Zerstörung derselben durch die Leukocyten, meist sogar fast in situ, und diejenigen Bakterien, welche dennoch in die Zirkulation einzudringen vermögen, werden die Beute der Leber- und Milzmakrophagen.

Wir halten es für nützlich, noch auf einige besondere Fälle näher einzugehen, bei denen uns die Einzelheiten genauer bekannt sind.

Einimpfung von Choleravibrionen in das Peritoneum des Meerschweinchens. Die hiermit verbundenen entzündlichen Erscheinungen sind von Cantacuzène genauer studiert worden, aus dessen Bericht wir folgende Stelle wörtlich wiedergeben. „Eine nicht tötliche Dose von Choleravibrionen wird in das Peritoneum eines Meerschweinchens eingespritzt. Durch eine solche plötzliche Aenderung des Milieus geht eine gewisse Anzahl von ihnen zugrunde, die Mehrzahl aber findet dort günstige Entwickelungsbedin-

*) Obwohl in diesem Falle die lokale Infektion in Sephthämie ausartet, sind wir doch schon an dieser Stelle darauf eingegangen, weil bei den andern Vibrionen die lokale Wirkung nicht gleich vorzüglich studiert worden ist.

gungen; sie vermehren sich und secernieren ihre Toxine. Da die Leukocyten an eine solche Aenderung in ihrer Umgebung, wie es das plötzliche Auftreten der Toxine darstellt, nicht gewöhnt sind, so flüchten sie sich in die Organe mit verlangsamter Zirkulation, was eine allgemeine Hypoleukocytose herbeiführt; dementsprechend nehmen auch die in der Leibeshöhle anwesenden Leukocyten die Vibrionen zunächst durchaus nicht auf. Nach und nach aber tritt Gewöhnung ein; die Leukocyten kommen in grosser Anzahl in die Zirkulation zurück (Hyperleukocytose); die Erweiterung der Gefässe um den Infektionsherd wird immer stärker; Diapedese tritt ein, indessen bleibt doch noch einige Zeit der Zufluss von Leukocyten zur Leibeshöhle schwach, und die Phagocytose ebenfalls. Allmählig aber treten beide Phänomene stärker auf, und die Mikroorganismen verschwinden nach und nach im Innern der Zellen, wo sie in kugelige Granulationen verwandelt werden. Diejenigen unter den Vibrionen, die im Zellinneren von einer Vakuole umgeben sind, werden eosinophil und lösen sich dann in feine eosinophile Granulationen auf. Eine gewisse Anzahl der Vibrionen bleibt indessen noch im Exsudat am Leben, ohne verschluckt zu werden, oft sogar bis zu 24—48 Stunden; das sind die virulentesten, welche die Phagocyten durch ihre giftigen Sekrete am längsten fernzuhalten vermögen. Wenn man dieselben kultiviert, so erhält man eine virulentere Rasse als die war, von der sie abstammten. Aber auch an diese gewöhnen sich schliesslich die Phagocyten und können endlich auch die letzten noch überlebenden Parasiten zerstören. — Niemals beobachtet man extracelluläre Zerstörung von Vibrionen. Nach einer nicht genau bestimmbaren Anzahl von Stunden dringen auch die grossen uninukleären Leukocyten in das Exsudat ein, und es tritt nun ein Kampf ein zwischen diesen Makrophagen und jenen mit Mikroorganismen vollgestopften Mikrophagen, wobei die schwächsten der letzteren zuerst ergriffen und im Innern von Vakuolen verdaut werden. Das Resultat dieser zweiten Phase des Kampfes ist ein derartiges, dass durch natürliche Selektion eine an den Kampf mit jenen Vibrionen besser angepasste Rasse von Leukocyten herangezüchtet wird. — Wenn wir einem Tiere eine starke Dosis Vibrionen einspritzen, so sezernieren dieselben so viel Toxin, dass die Hypoleukocytose im Blute bestehen bleibt, bis das Tier erliegt; es kommt zwar auch in diesem Falle

zu einer Gefässdilatation, aber es folgt ihr keine Diapedese nach.“

Streptokokkeneinimpfung in das Peritoneum des Meerschweinchens (Bordet)[1]. 1. Tötliche Dosis. (Eitrige Peritonitis mit Generalisation.) Man kann dabei unschwer durch reihenweise, dem Exsudat entnommene Proben die verschiedenen Stadien der Entzündung verfolgen. Nach der unvermeidlichen, anfänglichen Phagolyse erscheinen zuerst die multinukleären Formen, die eine gewisse Anzahl von Streptokokken verschlingen. Doch hört dies nur zu bald auf. Nach drei Stunden findet man trotz der wachsenden Ueberzahl von Leukocyten immer noch extracelluläre Kokken, nämlich die im Kampfe ums Dasein durch natürliche Selektion entstandene neue Rasse, die für den Kampf besser angepasst ist und sogar neue morphologische Charaktere angenommen hat — sie besteht nämlich aus ganz kleinen Kügelchen, die gewöhnlich zu zweien zusammenliegen und mit Kapseln als Verteidigungsmitteln umgeben sind. Da diese sehr toxinreiche Rasse die vorhandenen Leukocyten abstösst, so kann sie sich nun ungehindert in der Leibeshöhle vermehren, von wo aus sie rasch den ganzen Organismus erobert. — Merkwürdiger Weise können die Leukocyten dann, wenn sie den Streptokokken gegenüber machtlos geworden sind, sehr wohl noch andere Bakterien, wie den Diphtheriebazillus oder den Proteus, verschlingen. — 2. Nicht tötliche Dosis. Hierbei nimmt die Phagocytose progressiv zu, und nach 1—2 Tagen sind die injizierten Mikroorganismen vollständig verschwunden. Doch haben die zuletzt verschluckten bereits einen Hof. — Wenn man die Virulenz einer Streptokokkenart bestimmt hat, so hängt der Verlauf der Infektion nur von der Grösse der angewandten Dosis ab. Ist dieselbe zu hoch, so können sich die widerstandsfähigsten Bakterien entwickeln, bevor sich die Leukocyten in genügender Anzahl angesammelt haben. Die Entscheidung aber hierüber, ob die Anzahl der Phagocyten genügend ist, findet sehr rasch statt, und die Heilung hängt einzig und allein von möglichst frühzeitiger Phagocytose ab. Dies ist eine allgemeine Thatsache, worauf wir besonders hinweisen möchten.

Einimpfung von Streptokokken in die Leibeshöhle von Kaninchen. (Tötliche Dosis.) Der Erguss hat

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. X. 1896.

hierbei eine rote Farbe und ist weniger leukocytenreich als beim Meerschweinchen. Nach 4—5 Stunden beginnt bereits die Generalisation. Auch lässt sich hierbei der Augenblick genau angeben, wann die Körperzellen den Kampf aufgeben: dies muss spätestens dann geschehen, wenn das Exsudat jene rote Färbung annimmt, also schon soviel Toxin enthält, dass bereits die Auflösung der roten Blutkörperchen beginnt; denn die letzteren sind beim Kaninchen viel empfindlicher gegen die Sekrete des Streptokokkus als beim Meerschweinchen.

Einimpfung des Milzbrandbazillus in das Peritoneum der weissen Ratte. (Sawtschenko)[1]. Tötliche Dosis. Man kann hier von vornherein zwei Arten der Zerstörung der Bakterien unterscheiden. Ein Teil geht ausserhalb der Leukocyten zugrunde infolge der auflösenden Wirkung des Rattenplasmas auf die Bazillen. Die andern dagegen werden phagocytiert. Immer aber bleiben besonders widerstandsfähige Bakterien in genügender Anzahl in freiem Zustande zurück. Ihre Vermehrung setzt nach 5—6 Stunden ein und geht dann rasch vorwärts. Diese neue, mit Kapseln versehene, nicht phagocytierbare Rasse gelangt bald zur Generalisation.

Aus der Betrachtung des vorhergehenden Beispieles ziehen wir den Schluss, dass die extracelluläre Zerstörung der Parasiten bei der Entzündung nur eine geringe Bedeutung hat. Wie wir später sehen werden, gilt dies auch für die Immunität.

Einimpfung des Pyocyaneus in das Peritoneum eines Meerschweinchens. (Gheorghiewsky)[2]. 1. Tötliche Dosis. Hier kommt die Wirkung jenes Leukocidins zur Geltung, von dem schon bei Besprechung der Toxine die Rede war. 15—20 Minuten nach der Injektion sind zahlreiche weisse Blutzellen bewegungslos geworden und umgeben sich mit einem hellen Hofe. Auch das Protoplasma wird bald durchscheinend und der Kern bläschenförmig; die Kerne der multinukleären Arten fliessen zusammen und bilden eine schlecht färbbare, retikulierte Masse — und nach 4—5 Stunden sind fast alle Kerne zugrunde gegangen. Von Phagocytose ist also keine Rede, und es kommt rasch zur Seph-

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XI. 1897.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899.

thämie. — 2. Nicht tötliche Dosis. Auch hierbei kommt es zunächst zur Degeneration einer gewissen Anzahl von Leukocyten, aber schon nach 2—3 Stunden setzt die Phagocytose ein, wobei fast nur die multinukleären Zellen thätig sind. Nach 6—7 Stunden ist sie beendet, und man findet dann auch keine degenerierten Leukocyten mehr. Am folgenden Tage erweist sich das Peritoneum unter dem Mikroskope als steril, und der Versuch einer Züchtung ergiebt nur noch ganz vereinzelte Kolonien. Die verschluckten Bazillen werden innerhalb der Phagocyten teilweise in Kügelchen verwandelt. — Bei dem Frosche verläuft der Kampf mehr oder weniger rasch, es kommt aber niemals dabei zu einer Degeneration der Leukocyten.

Einimpfung des Saccharomyces von Curtis in das Peritoneum des Meerschweinchens. (Skschiwan)[1]. 1. Nicht tötliche Dosis. Nach dem Stadium der Phagolyse sieht man die Leukocyten im Peritoneum sich anhäufen, und zwar fangen, wie gewöhnlich, zuerst die multinukleären Formen an, die Hefezellen teils einzeln zu verschlingen, teils sich rings um sie herum anzuhäufen. Die so entstehenden „Rosetten“ sind wirkliche Riesenzellen, denn sie sehen ganz so aus wie diejenigen, welche man bei der experimentellen Tuberkulose findet. Die angegriffenen Blastomyceten degenerieren, sie färben sich mit Methylenblau immer schlechter, schliesslich nehmen sie sogar die Kontrastfarbe (Eosin) an. Nach 24 Stunden treten die uninukleären Arten, die bisher nur eine untergeordnete Rolle spielten, in den Vordergrund und ergreifen die noch freilebenden Parasiten, die sich mit einer metachromatischen Kapsel umgeben hatten: Nach 2—3 Tagen ist alles vorbei. Immerhin beweist die Riesenzellenbildung, dass die Hefezellen der intracellulären Verdauung einen tüchtigen Widerstand entgegensetzen. — 2. Tötliche Dosis. Hierbei ist die Phagocytose langsam und unvollständig, sodass die frei lebenden Mikroorganismen sich ungestört entwickeln können. Es entsteht eine neue, an ihrer Grösse und ihren oft riesigen Kapseln leicht kenntliche Rasse, die zuerst das ganze Peritoneum und dann den übrigen Körper erobert. — Man kann leicht bei andern Hefenarten ähnliche Beobachtungen machen. Die leukocytäre Re-

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. 1899.

aktion des Körpers verläuft also dabei immer genau so wie bei den Bakterien.

Einimpfung des Milzbrandbazillus in die Venen des Kaninchens. (Werigo)[1]. Tötliche Dosis. Bei der Milzbrandinfektion sind die viszeralen, namentlich auch die hepatischen, Phagocyten beteiligt, wo auch immer die Eintrittspforte des Virus gewesen sein mag. Daher wählt man auch gern den intravenösen Weg der Inokulation, um auf diese Weise sofort eine Generalisation desselben herbeizuführen. Die Bazillen werden dabei rasch verschluckt, z. B. schon nach 7 Minuten in der Leber, nach 8 Minuten in der

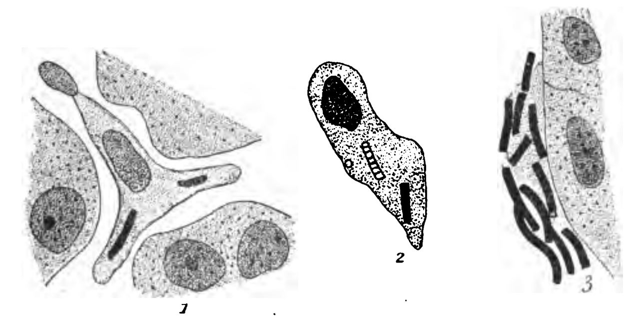


Fig. 25. — Kampf der Milzbrandbazillen mit den Kupffer'schen Zellen. 1. Verschlucken der Bazillen. — 2. Von 2 verschluckten Bazillen ist der eine schon halb verdaut. — 3. Wenn die Kupffer'schen Zellen schwach werden, so vermehren sich wieder die Bazillen und treten aus dem Phagocyten heraus, dessen Konturen dadurch undeutlich werden. — Nach Werigo.

Lunge und nach 1 Stunde in der Milz. Die weitere Entwickelung kann man leicht verfolgen, wenn man mehrere Tiere gleichzeitig inokuliert und sie dann zu verschiedenen Zeitpunkten hintereinander opfert. Die einzelnen Organe zeigen dabei folgende Unterschiede: 1. Leber. Die Kupffer'schen Zellen zerstören sehr schnell fast alle verschluckten Parasiten, ja auch noch eine ganze Anzahl von denen, die andern Organen entronnen waren; schliesslich unterliegen sie aber doch in dem Kampfe (Fig. 25). — 2. Milz. Die multinukleären Zellen können nur einen Teil der verschluckten Keime verdauen, und sie werden bald dabei matt; andere

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VIII. 1894.

Phagocyten kommen zu ihrer Hülfe herbei, erliegen aber auch ihrerseits. — 3. Lunge. Die multinukleären Leukocyten nehmen auch hier kräftig den Kampf auf, bald aber nimmt ihre Widerstandskraft mehr und mehr ab. — Immer also tritt in einem gewissen Augenblicke tötliche Sephthämie ein, sodass dann bald der ganze Körper von Bakterien förmlich wimmelt.

4. Infektionen, die immer in die Blutzirkulation eindringen. Vincent hat bei der Malaria die Phagocytose genauer verfolgt. Wir selbst konnten sie beim Texasfieber konstatieren. Am besten aber ist die Rolle der Phagocytose von Metschnikoff und seinen Schülern[1]) nachgewiesen für Organismen, die mit den beiden vorher erwähnten nahe verwandt sind, nämlich den Erregern der febris recurrens und der Spirillose der Gänse (Sakharoff)[1]).

Phagocytose beim Rückfallfieber (Metschnikoff[1]), Sudakewitsch)[1]). — Beim Menschen erzeugt diese Krankheit gewöhnlich einen oder mehrere Rückfälle; bei den Affen der alten Welt lässt sich dagegen experimentell immer nur ein einziger Anfall auslösen. Man findet die Spirillen nur während des Fieberanfalles im Blute, und sie verschwinden bei der Apyrexie. Wie dieselben innerhalb der Gefässe zerstört werden, hat man niemals beobachten können; die zirkulierenden Leukocyten verschlingen sie keinenfalls, und auch das Blutplasma übt keine sichtbar schädigende Wirkung auf sie aus. Schliesslich verschwinden sie immer in der Milz und werden erst hier die Beute der multinukleären Leukocyten, namentlich auch innerhalb der Malpighischen Körperchen. Entmilzte Affen sterben an dieser Spirillose durch Sephthämie, und es kommt dann überhaupt nicht zur Phagocytose.

Phagocytose bei der Spirillose der Gänse. (Can-

1) Metschnikoff, Ueber Phagocytenkampf beim Rückfallfieber. Virchow's Archiv. Bd. CIX. 1887. — Sudakewitsch, Recherches sur la fièvre récurrente. Annales de l'Institut Pasteur. Bd. V. 1891. — Sakharoff, Spirochaete anserina et la septicémie des oies. Annales de l'Institut Pasteur. Bd. V. 1891. — Cantacuzène, Recherches sur la spirillose des oies. Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899. — Weitere Litteraturangaben siehe bei Gabritschewsky, Beiträge zur Pathologie und Serotherapie der Spirochäten-Infektionen. Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenk. Bd. XXIII. 1898.

tacuzène). Neun Zehntel der infizierten Tiere sterben daran. Die Spirillen treten im Blute erst bei der Fieberakme auf und vermehren sich noch, wenn die Temperatur schon zu sinken beginnt. Sie verschwinden daraus meist erst kurz vor dem Tode der Tiere (Sakharoff). Vernichtet können sie nur in der Milz und im Knochenmark werden. — 1. Milz. Man findet daselbst vom Beginne der Krankheit an Bazillen, und sie werden dort bereits von Milzmakrophagen verschlungen, während die Invasion in die Blutzirkulation stattfindet. Diese Phagocytose nimmt um so mehr zu, je mehr die Parasiten aus dem Blute verschwinden. Zuletzt findet man die meisten von ihnen in den uninukleären Leukocyten eingeschlossen, wobei ein Teil von ihnen in verdauenden Vakuolen aufgelöst wird (Fig. 26). — 2. Knochenmark.

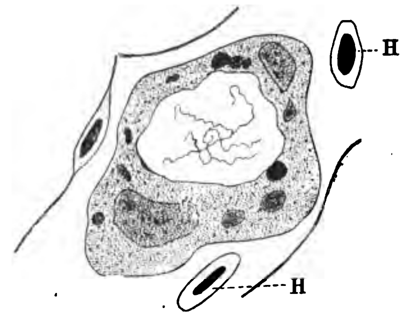


Fig. 26. — Spirillose der Gänse (Cantacuzène). Milzsinus bei Beginn der Lysis. Makrophage, der in seinem Innern in einer riesigen verdauenden Vakuole Spirillen enthält. — H H: rote Blutkörperchen.

Auch hier geht das Verschlingen der Parasiten nur von den Makrophagen aus, tritt aber erst später ein und ist oft beim Eintreten des Todes noch unvollständig. — Die Spirillose junger Hühnchen verläuft als sehr heftige Sephthämie und lässt sich mit dem Rückfallfieber der entmilzten Affen vergleichen.

b) Bei chronischen Entzündungen.

Das wichtigste und am besten studierte Beispiel hiervon ist die Tuberkulose. Nach der Ansicht von Baumgarten[1])

---

1) Baumgarten, Ueber Tuberkel und über Tuberkulose. Berlin,

geht die Tuberkelbildung immer von fixen Bindegewebszellen aus. Damit stehen aber die Ergebnisse der Arbeiten von Yersin[1]), Metschnikoff[2]) und Borrel[3]) in Widerspruch. Hiernach ist der Tuberkel ausschliesslich leukocytärer Abstammung, und die epitheloiden Zellen und Riesenzellen entstehen aus freien oder fixen Makrophagen; die Kupffer-schen Zellen haben den Hauptanteil an der Bildung der Follikel in der Leber.

Als experimentelle Beispiele sollen uns dienen: die Lungentuberkulose beim Kaninchen, die Tuberkulose des Ziesels, und diejenige einer Springmausart (meriones Shawi, gerbille, algerischer Nager); daran werden wir einige Bemerkungen über Aktinomykose und Lepra anknüpfen.

Lungentuberkulose des Kaninchens (Borrel). — Wenn man Koch'sche Bazillen in die Venen einspritzt, so werden sie augenblicklich von den multinukleären Leukocyten verschlungen, wie man in durchschnittenen Lungenkapillaren sehen kann (Fig. 27).

Der Kampf zwischen beiden Elementen dauert gewöhnlich 2 Tage lang, dann unterliegen allmählich die Mikrophagen. Darauf erscheinen am 3. Tage zahlreiche uninukleäre Zellen, die sich sowohl der Bazillen wie der Ueberreste der multinukleären Formen bemächtigen. Aus diesen Makrophagen bauen sich erst die intrakapillären Knötchen auf, wobei die Monokaryocyten entweder zu Riesenzellen sich vereinigen, oder als Einzelelemente epitheloide Zellen bilden. Bei Beginn der Affektion dringen einige mit Bazillen beladene Mikrophagen auch in die Lungenalveolen ein. Nach einem kurzen Kampfe unterliegen sie auch hier, und die Makrophagen treten an ihre Stelle. So bilden sich die intraalveolären Tuberkel aus, die sich also in keiner Hinsicht von den intrakapillären unterscheiden.

Die ursprünglichen Knötchen vergrössern sich dadurch,

1885. (Zeitschrift für klin. Medizin. Bd. IX. 1885.) cf. Baumgarten, Lehrbuch der pathologischen Mykologie. II. Hälfte. 1887.

1) Yersin, Étude sur le développement du tubercule expérimentale. Annales de l'Institut Pasteur. Bd. II. 1888.

2) Metschnikoff, Ueber die phagocytäre Rolle der Tuberkelriesenzellen. Virchow's Archiv. Bd. CXIII. 1888.

3) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VII. 1893. p. 593. Bd. VIII. 1894. p. 65.

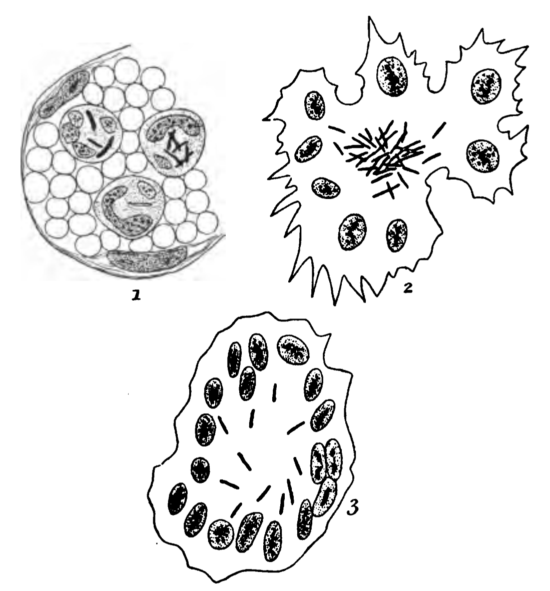


Fig. 27. — Experimentelle Lungentuberkulose beim Kaninchen (Borrel). 1. Verschlingen der Tuberkelbazillen durch multinukleäre Leukocyten in Lungenkapillaren. — 2. Bildung einer Riesenzelle durch Fusion von mehreren uninukleären Zellen. — 3. Fertige Riesenzelle.

dass sich immer neue Knötchen phagocytären Ursprunges anfügen, ohne dass die fixen Bindegewebszellen der Lunge dabei beteiligt wären. Vom 20. Tage ab beginnt die Verkäsung. Wenn durch die hierbei erfolgende Degeneration der Makrophagen die Bazillen frei werden, so können sie sich entweder auf dem Lymphwege in der Lunge generalisieren und so perivaskuläre und peribronchitische Tuberkel bilden, oder sich auf dem Blutwege im übrigen Körper verbreiten.

Die soeben beschriebenen Vorgänge passen vortrefflich zu dem von uns bereits geschilderten Bilde der Entzündung. Es geht daraus gleichzeitig hervor, dass bei den chronischen Entzündungen, bei denen es sich um ausserordentlich widerstandsfähige Infektionserreger handelt, die uninukleären Zellen hauptsächlich beteiligt sind.

Tuberkulose des Ziesels (Metschnikoff[1]). Der

---

1) Metschnikoff, Ueber die phagocytäre Rolle der Tuberkelriesenzellen. Virchow's Archiv. Bd. CXIII. 1888. p. 63—94.

gepelzte Ziesel, spermophilus guttatus Temminck, unterliegt in wenigen Wochen, wenn man ihm starke Dosen von Tuberkelbazillenkulturen intraperitoneal einspritzt. Man findet dann in den Organen viele Riesenzellen, wovon die meisten durch Kernsprossung aus Makrophagen entstanden sind. Diese Riesenzellen führen nun den Kampf mit den von ihnen verschlungenen Bazillen, wobei bald die phagocytäre Zelle, bald auch der Parasit unterliegt. Im letzteren Falle sieht man eine höchst interessante Art der Verteidigung vonseiten der verschluckten Parasiten. Sie umgeben sich nämlich mit dicken Membranen, wodurch sie sehr an Volumen zunehmen und unter dem Bilde von Bernsteincylindern kaum noch als Bazillen wieder zu erkennen sind. Solche Cylinder können dann auch noch zusammenfliessen und so unregelmässige, mit keulenförmigen Auswüchsen versehene Haufen bilden, die durchaus an die (Keulen-)Form des Actinomycespilzes erinnern.

Tuberkulose der Springmaus [Metschnikoff[1])]. Dieser algerische Nager (meriones Shawi, gerbille) ist noch widerstandsfähiger gegen die Tuberkelbazillen als der Ziesel. Wenn man ein solches Tier ca. 8 Monate nach der Infektion tötet, so findet man in seinen Organen zahlreiche Tuberkel, deren Zellen durchaus lebendig sind und im Innern verkalkte Körperchen von der Gestalt einer 8 einschliessen. Es lässt sich nun durch Entkalkung nachweisen, dass diese Körper aus ineinandergeschachtelten Membranen bestehen, die im Innern einen mehr oder weniger gut erhaltenen Bazillus einschliessen. Dnrch Vergleichen von vielen solcher verkalkten Körperchen lässt sich weiterhin feststellen, dass bei dem Kampfe zwischen Parasit und Riesenzelle der erstere zu seiner Verteidigung eine Hülle nach der andern produziert, und die letztere ebenso konstant eine nach der andern mit Kalk inkrustiert.

Aktinomykose. — Die Bildung des Aktinomycesknötchens lässt sich leicht in der folgenden Weise schematisieren [Pawlowsky und Maksutoff[2])] (Fig. 28).

Der Parasit wird von den uninukleären Leukocyten verschluckt. Wenn er nun in deren Protoplasma nicht zu Grunde

---

1) Metschnikoff, Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Paris. 1892. p. 193—198.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VII. 1893.

geht, so tötet er dieselbe und vermehrt sich selbst unter Ramifizierung. Darauf greifen ihn aber neue Makrophagen von allen Seiten an. Gelingt es ihm, auch diese zu überwinden, so setzt er sein verzweigtes, exzentrisches Wachstum von Neuem fort. Nachdem er so mehrere phagocytäre Barrieren überwunden hat, wird er endlich seinerseits aufgehalten. An dem auf diese Weise entstandenen Knötchen lassen sich deutlich 3 Zonen unterscheiden: eine zentrale, die aus verschlungenen Fäden besteht, welche in eine amorphe Masse eingebettet sind —, eine mittlere, in welcher die Maschen jenes Netzes allmählich weiter werden — und eine äussere, in der man die terminalen „Keulen" findet, die an

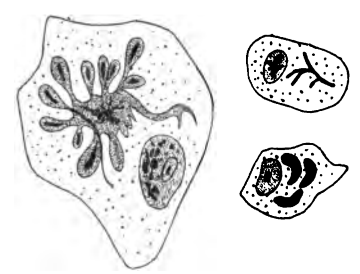


Fig. 28. — Phagocytose bei Aktinomykose (Pawlowsky und Maksutoff).

ihrer Blumenform und ihrer Bernsteinfarbe leicht erkennbar sind. Diese „Keulen" entstehen, wie die oben beschriebenen gelben Körper, durch Verdickungen der Pilzmembran: das ist das letzte Verteidigungsmittel der Parasiten gegen die sie umgebenden Leukocyten. Ist auch dieses Mittel verbraucht, so degeneriert der Parasit, verwandelt sich in eine amorphe Masse, und die umgebenden Phagocyten werden nun zu fixen Bindegewebszellen; der ganze Prozess bietet eine Parallele zu dem Kampf der Lumbricusphagocyten gegen die Gregarinen.

Lepra. Auch bei der Lepra beschützen die uninukleären Leukocyten den Organismus. Viele bekommen dabei ein sehr grosses Volumen, und solche „Leprazellen" können eine gewaltige Anzahl von Bazillen in sich enthalten. Die Vernichtung derselben erfolgt oft durch verdauende Vakuolen. Wie schon erwähnt, beteiligen sich auch die Nervenzellen am Verschlingen der Parasiten.

c) Schlussfolgerungen.

Für den Verlauf einer akuten oder chronischen Infektion ist also das geschilderte Verhalten der Phagocyten von ausschlaggebender Bedeutung. Durch ihre Empfindlichkeit in chemischer Hinsicht und ihre Beweglichkeit können sich die freien Phagocyten auf die Parasiten hin bewegen und sie ergreifen. Durch ihre Sekrete sind sie imstande dieselben dann zu töten und zu verdauen. Die Verdauung ist allerdings mitunter mit Schwierigkeiten verbunden, denn manche Mikroorganismen verteidigen sich dagegen auf das hartnäckigste.

Die Makrophagen können hierbei allem Anscheine nach viel stärkere Enzyme produzieren als die Mikrophagen: hat doch Sudakewitsch[1]) Riesenzellen, die er in einem Lupus fand, sogar elastische Fasern verdauen sehen. Daher haben denn auch die Makrophagen ihren Platz vor allem in den chronischen Infektionen, sowie bei gewissen experimentellen, akuten Entzündungen, wie der Hefeninfection, und endlich in der Reaktion auf Sporeninokulation. Auch manche Keime von Saprophyten, die man den Tieren einspritzt, sind so schwer zu vernichten, dass sie erst nach sehr langer Zeit verschwinden. Wyssokowitsch[2]) fand Subtilissporen, die er einem Kaninchen intravenös eingespritzt hatte, noch nach 3 Monaten am Leben.

Jul. Bordet[3]) hat eine elegante Methode ausgedacht, die es gestattet, die Phagocytose bei einer Entzündung in ihren Grundzügen sozusagen im Glase zu studieren. Man bringt zu dem Zwecke Leukocyten und Bakterien zusammen und beobachtet dann ihren Kampf bei einer passenden Temperatur. Am besten eignet sich dazu das Peritonealexsudat eines Meerschweinchens, das man 24 Stunden nach einer vorausgegangenen Bouilloneinspritzung entnimmt; einige Tropfen davon werden, mit ein paar Tropfen einer Bakterienemulsion vermischt, in eine feuchte Kammer bei 35—37° gebracht. Nach 4 Stunden sind schon zahlreiche Bakterien verschluckt; diejenigen aber, welche noch in Freiheit sind, zeigen keine Veränderung, da ja lebende Phagocyten keine

1) Virchow's Archiv. Bd. CXV. 1889.

2) Zeitschrift für Hygiene. 1886. H. 1.

3) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. X. 1896. p. 109ff.

Lysine produzieren oder diffundieren lassen. Von den bereits verschlungenen Mikroorganismen aber sind viele schon zugrunde gegangen oder zeigen wenigstens tiefe Alterationen. Manche Arten, wie Vibrionen und die Bazillen der Hühnercholera, werden beim Absterben in feine Granula verwandelt; andere, wie Diphtheriebazillen und Proteus, bleiben äusserlich unverändert. Vor der gänzlichen Verdauung zeigen manche Bakterien Umwandlung in eosinophile Granula. Im grossen und ganzen verläuft also der Prozess wie *in vivo*, und wir sehen hier unter dem Mikroskope in dem Kampfe zwischen Leukocyten und Bakterien dieselben Vorgänge, die wir an einer früheren Stelle zwischen Mikroorganismen und Amöben nachgewiesen haben (s. oben S. 146).

2. Rolle der Gefässe.

Cohnheim war der Ansicht, dass bei der Entzündung die Veränderungen in den Gefässwänden das Wesentliche seien. Die Diapedese war für ihn ein rein passiver Vorgang. Zum Beweise dieser Ansicht band er z. B. die Zunge eines Frosches an der Basis ab und schaltete dadurch für 48 Stunden die Zirkulation aus. Nach Entfernung der Ligatur stellte sich dann die Zirkulation unter entzündlichen Erscheinungen (Diapedese) wieder her. Es ist aber dabei zu bedenken,

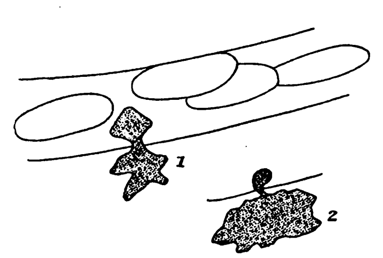


Fig. 29. — 1 u. 2. Zwei Stadien der Diapedese. (Nach Metschnikoff.)

dass während jener 48 Stunden verschiedenartige Veränderungen in den Zellen eingetreten sein müssen, die den Austritt der Leukocyten veranlassen können, da doch degeneriertes Gewebe leukocytenanlockende Stoffe ausscheidet.

Andererseits weiss man, dass manche Mikroorganismen, die subkutan eine heftige Reaktion hervorrufen, intravenös ganz ungefährlich sind.

Hinsichtlich der Diapedese (Fig. 29) erinnern wir daran,

dass das Gefässendothel nur bei der Bildung der Stomata aktiv beteiligt ist, dass es aber daneben selbst phagocytär werden kann. So beteiligt sich bei der Infektion von Tauben oder Mäusen mit Schweinerotlauf das Endothel in der über-

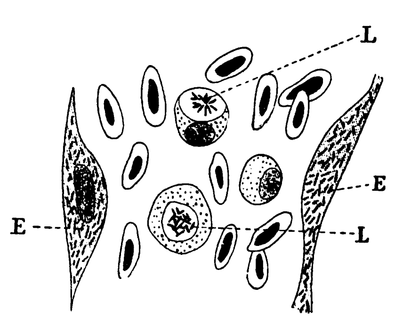


Fig. 30. — Phagocytose bei Schweinerotlauf (Taube). In Leukocyten angehäufte Bazillen (L) und Capillarendothelien (E). — (Nach Metschnikoff.)

raschendsten Weise an der Phagocytose. Schnitte durch die Eingeweide, die man davon anlegt und nach Gram färbt, sehen aus, wie wenn man die Kapillaren mit Berlinerblau injiziert hätte (Fig. 30).

Dazu bildet die Thätigkeit der Kupffer'schen Zellen bei der Milzbrandinfektion, wovon schon mehrfach die Rede war, eine Parallele.

3. Beteiligung des Nervensystems.

Cohnheim beobachtete, dass nach Durchschneiden der Zungenwurzel die Diapedese nicht gestört ist, wenn man dabei die Arterie und Vene schont. Wenn er nun aber daraus auf eine Nichtbeteiligung des Nervensystems bei der Entzündung schloss, so vergass er dabei die Gefässnerven.

Samuel[1]) wies den Einfluss der Vasomotoren auf die Entzündung durch folgende 3 Experimente nach:

1. Wenn man bei einem Kaninchen den Halssympathicus z. B. rechterseits durchschneidet und dann das rechte Ohr in Wasser von 54° eintaucht, so entsteht an dem Ohre eine heftige, aktive, vorübergehende Hyperämie. Durchschneidet

---

1) Samuel, Der Entzündungsprozess. Leipzig. 1873. — Virchow's Archiv. Bd. 43.

man nun linkerseits bei demselben Tiere die nervi auriculares und taucht dann das linke Ohr in heisses Wasser, so bildet sich daselbst eine Stase aus, die in Brand ausgeht. Die Durchschneidung des Sympathicus hat also rechterseits Gefässerweiterung hervorgerufen; linkerseits hat die Durchschneidung des anderseitigen Sympathicus und der gleichseitigen Aurikularnerven (wodurch der gefässerweiternde Reflex ausgeschaltet wird) dauernde Gefässverengerung herbeigeführt.

2. Wenn man bei einem andern Tiere den einen Halssympathicus durchschneidet und dann beide Ohren in Wasser von 54° eintaucht, so ist die Entzündung auf der operierten Seite gutartiger.

3. Durchschneidet man bei einem dritten Tiere einseitig die nerv. auriculares und taucht dann beide Ohren in heisses Wasser, so ist die Reaktion auf der operirten Seite nicht so gefährlich als im ersten Falle, wo auch noch der anderseitige Sympathicus durchschnitten war.

Roger[1]) injizierte in Nachahmung der Experimente Samuel's bei 3 Kaninchen Streptokokken unter die Haut des Ohres. Beim ersten entwickelt sich ein Erysipel von mässiger Intensität ohne Komplikationen; — bei dem zweiten, dessen nerv. auriculares der injizierten Seite durchschnitten werden, kommt es zur Nekrose, und die Heilung zieht sich hinaus. — Beim Dritten, bei dem der gleichseitige Sympathicus durchschnitten wird, verläuft die Entwickelung der Krankheit rascher.

Nach Charrin und Gley[2]) können die Sekrete der Bakterien die Gefässerweiterung reflektorisch verhindern und dadurch die Diapedese verzögern, woraus sich das oben Erwähnte erklären soll.

Metschnikoff[3]), der einen gewissen, jedoch nebensächlichen Einfluss der Nerven nicht in Abrede stellt, hat die vorerwähnte Theorie widerlegt. Wenn man nämlich eine Pyocyaneuskultur unter die Haut des Ohres von 2 Kanin-

---

1) Comptes rend. de la Société de biologie. 1890. No. 16. p. 222. No. 34. p. 646.

2) Archives de physiologie. 1890. p. 724. 1891. p. 146.

3) Metschnikoff, Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Paris. 1892. p. 178—186. cf. auch: British Med. Journal. Jan. 31. 1891.

chen einspritzt, von denen das eine dagegen geimpft ist, das andere aber nicht, so ist bei letzterem die Gefässerweiterung, die Wärme und seröse Exsudation an der Injektionsstelle stärker als beim ersten; trotzdem ist die Diapedese auffallend schwächer. Dasselbe lässt sich für den vibrio Metschnikovii bei einem geimpften und nicht geimpften Meerschweinchen konstatieren.

Wir wollen hier noch ein weiteres Beispiel anführen.[1]) Wenn man unter die Ohrhaut eines ersten Meerschweinchens Tuberkelbazillen einspritzt, so beobachtet man wenig Gefässerweiterung und starke Diapedese. Spritzt man dagegen unter die Ohrhaut eines zweiten Meerschweinchens Sephthämiebazillen, so sieht man starke Gefässerweiterung und schwache Diapedese.

Will man also der Vasomotorenlähmung durchaus einen günstigen Einfluss zuschreiben, so wäre es doch jedenfalls ganz verkehrt, darin die wesentliche Ursache für den Leukocytenaustritt zu erkennen. Der letztere erfolgt vielmehr lediglich nach den Gesetzen der Chemotaxis, geradeso wie bei den Wanderungen der Zellen in den Geweben von ganz gefässlosen Tieren.

4. Die Beteiligung der fixen Bindegewebszellen.

Da sie keine Phagocyten sind, so können sie nur eine untergeordnete Rolle bei der Entzündung spielen. Meistens degenerieren sie, mitunter können sie sich aber auch zum Zwecke der Gewebsneubildung vermehren. Dabei ist bekanntlich die Befähigung zur Regeneration für jedes Gewebe um so geringer, je mehr es differenziert ist, je höher es also steht.

C. Entzündungen toxischen Ursprunges bei den höheren Vertebraten.

Einspritzungen von Toxinen lösen verschiedene Erscheinungen aus. Wir wissen schon, dass die Leukocidine die weissen Blutkörperchen auflösen können. Die eigentlichen Toxine rufen zunächst Hypoleukocytose hervor, auf die je nach der Grösse der Dosis eine Hyperleukocytose folgen

---

1) Metschnikoff, Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Paris. 1892. G. Masson. p. 184.

kann (Chatenay)[1]. Ebenso verhalten sich Tuberkulin und Malleïn. Die durch Hitze oder Antiseptica getöteten Bakterienleiber rufen Entzündungen hervor, deren Grad von der angewandten Dosis und Toxicität des betreffenden Mikroorganismus abhängt. Mit toten Tuberkelbazillen kann man typische Knötchen hervorrufen.

Bei den Infektionskrankheiten lassen die Schwankungen im Leukocytengleichgewicht den Gang der allgemeinen Vergiftung erkennen. Fehlende Hyperleukocytose ist meist ein übles Zeichen. Doch ist dabei zu beachten, dass eine Hyperleukocytose sich nur auf die multinukleären Leukocyten zu erstrecken braucht (Polykaryocytose)[2]. So unterscheidet Stienon[3]) beim Typhoid 3 Stadien: Vermehrung der multinukleären Leukocyten, Verminderung derselben und Rückkehr zur Norm. Besredka[4]), der Ähnliches bei der menschlichen Diphtherie beobachtet hat, sieht dabei Abwesenheit der Polykaryocytose als verhängnisvoll an. Er konnte eine experimentelle Mikrophagenvermehrung bei Tieren dadurch herbeiführen, dass er ihnen Diphtherietoxin einspritzte.

Derselbe Forscher hat ausserdem den interessanten Nachweis geführt, dass lösliche und unlösliche Arsenverbindungen in ihren Wirkungen denjenigen der Bakterientoxine und der Bakterienleiber ziemlich ähnlich sind, worauf wir kurz eingehen.

Inokulation einer unlöslichen Arsenverbindung.

Besredka[5]) bediente sich dabei einer Emulsion von Arsentrisulfid und spritzte dieselbe in das Peritoneum eines Meerschweinchens ein.

---

1) Chatenay, Les réactions leucocytaires. Paris. 1894.

2) Im französischen Texte steht die von den erwähnten beiden Autoren gebrauchte und auch sonst nicht unbekannte, hässliche vox hybrida: „Polynucleose", ein Wort, das zu Anfang und zu Ende griechischer, in der Mitte dagegen lateinischer Ableitung ist. Wir substituiren dafür das obige, etymologisch richtig gebildete und jedem Histologen sofort verständliche Wort, da wir dem Eindringen jener Missbildungen in den deutschen Sprachgebrauch keinen Vorschub leisten möchten.

3) Annales de la Société royale de Bruxelles. 1896.

4) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XII. 1898.

5) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899. p. 49—66.

a) Nicht tötliche Dosis. Hierbei beobachtet man zuerst Hypoleukocytose und dann eine uninukleäre Hyperleukocytose. Die Makrophagen verschlucken dabei die Schwefelarsenkörner, die sich darauf verkleinern und im Innern des Protoplasmas verschwinden. Nach 12 Tagen sieht man keine Spur mehr davon. Die Ausscheidung des Giftes erfolgt hauptsächlich durch die Nieren; sie beginnt erst bei Abnahme der Phagocytose und verläuft sehr langsam. Man muss wohl annehmen, dass der Arsenik in einer unschädlichen Verbindung den Körper verlässt, da die Heilung ohne weitere Störung von statten geht.

b) Tötliche Dosis. — Hierbei ist die Phagocytose behindert, was aus folgenden Gründen als die Todesursache anzusehen ist. Spritzt man nämlich in das Peritoneum zuerst Carmin und dann Schwefelarsen in nicht tötlicher Dosis, so geht das Tier zu Grunde. Bringt man andererseits eine nicht tötliche Dosis von Schwefelarsen in einem Collodiumsäckchen ins Peritoneum, so geht das Tier gleichfalls zu Grunde. Das in Wasser unlösliche Schwefelarsen geht bei der schwach alkalischen Reaktion im Peritoneum allmählich in Lösung und diffundiert langsam durch die Collodiumwand, da die Phagocyten nicht imstande sind, die Lösung der Körner zu verhindern.

Injektion von löslichen Arsenverbindungen[1]).

Hierbei wurde 0,1 g arseniger Säure in 100 ccm einer 0,1 prozentigen Lösung von kohlensaurem Kali gelöst. Spritzt man davon eine rasch tötliche Dosis unter die Haut eines Kaninchens oder Meerschweinchens, so tritt nach 1 Stunde Hypoleukocytose ein, die bis zum Tode anhält. Verwendet man eine langsam tötliche Dosis, so tritt zuerst Hypoleukocytose, dann Hyperleukocytose und zuletzt wieder Hypoleukocytose ein. Wenn es sich endlich um eine nicht tötliche Dosis handelt, so macht eine vorübergehende Hypoleukocytose bald einer Hyperleukocytose Platz. Die arsenige Säure wird dabei in den Leukocyten fixiert, aber nur dann, wenn es zur Hyperleukocytose kommt.

Wir können auf die Entzündungen toxischen Ursprungs nicht weiter eingehen. Wie bei denjenigen bakteriellen Ur-

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899. p. 209—224. p. 465—479.

sprunges, womit sie ja so oft kombiniert sind, treten dabei die Phagocyten in Thätigkeit. Und von dem Erfolge der letzteren hängt vor allem der Ausgang des Kampfes gegen die Gifte ab.

Drittes Kapitel.

Immunttät.

Wir wollen uns nicht mit sterilen Definitionen des Wortes Immunität aufhalten, wofür sich doch nur wenige unserer Leser interessieren würden, sondern geben an Stelle derselben lieber gleich unsere Einteilung dieses Kapitels in Gestalt eines kleinen Schemas: Wir teilen die Immunität ein in eine solche gegen Mikroorganismen und eine solche gegen Toxine, und zwar werden wir beide Arten immer gleichzeitig nebeneinander betrachten. Bei beiden Arten unterscheiden wir 7 Hauptfälle:

Natürliche Immunität (1)

- Erworbene Immunität
  - nicht spezifischer Art (2)
  - Spezifischer Art
    - Experimentell erzeugt
      - durch Mikroorganismen oder durch Toxine (3)
      - durch Sera erzeugt (4)
    - durch Krankheit erworben (5)
    - durch Vererbung erworben (6)
    - durch Laktation erworben (7).

Diese Einteilung macht die folgende Auseinandersetzung zwar etwas trocken, lässt sich aber bei der Schwierigkeit dieses Gegenstandes nicht gut umgehen. Es ist ausserdem dieselbe Einteilung, deren Metschnikoff sich jüngst in einer zusammenfassenden Studie[1]) bedient hat, die uns als Leitfaden dienen soll.

Wir wollen sofort die erworbene Immunität mit der Erscheinung der Anpassungsfähigkeit in Verbindung bringen,

1) cf. Revue Générale des Sciences. 1900. Man vergleiche übrigens auch die ausführliche Darstellung dieses Gegenstandes in: Th. Weyl, Handbuch der Hygiene. Bd. IX. 1. Lieferung: Immunität. Bearb. v. Elias Metschnikoff. Jena. Gustav Fischer. 1897.

die wir auf Schritt und Tritt bei den Mikroorganismen entdeckt haben: Wir sahen, dass sie sich ebensogut an Antiseptica wie an mikrobicide Substanzen zu gewöhnen vermögen. So können sich, um nur zwei Fälle herauszugreifen, die Hefen an die Fluorverbindungen und die Infusorien ans Alkali gewöhnen. Die erworbene Immunität begegnete uns aber auch in der Form der Anpassungsfähigkeit der Phagocyten an Mikroorganismen und ihre Toxine.

I. Natürliche Immunität.

A. Immunität gegen die Mikroorganismen.

Der Mensch ist gegen verschiedene tierische Affectionen refraktär z. B. gegen die Lungenseuche (Peripneumonie), und die Rinderpest; und die Tiere sind ihrerseits gegen verschiedene menschliche Krankheiten immun, so z. B. gegen das gelbe Fieber und den Aussatz; gewisse Tierspecies werden ferner von Infektionen verschont, mit denen naheverwandte Arten geplagt sind — der Rotz, z. B. der so gefährlich für die Einhufer ist, befällt nie die Bovinen. Es erhebt sich nun hier die Frage, ob die Ursache dieser Immunität in den Körpersäften (den „humores“) oder in den Zellen zu suchen ist.

Rolle der Körpersäfte.

Anfangs dachte man, dass die Körpersäfte der immunen Tiere wirkliche Antiseptica gegenüber den betreffenden Mikroorganismen wären. Bald aber bemerkte man, dass sich keine bestimmten Beziehungen zwischen baktericiden Eigenschaften von Körpersäften und Immunität nachweisen lassen. So wird z. B. der Milzbrandbazillus von den Säften des Kaninchens getötet, eines Tieres, das für die Krankheit durchaus nicht unempfindlich ist; er entwickelt sich dagegen ganz gut in den Säften des Huhnes, obwohl dieses Tier dagegen refraktär ist (Pasteur). Ferner kann man innerhalb von Collodiumsäckchen leicht verschiedene Bakterien in Tierarten züchten, die für die betreffenden Organismen nicht empfänglich sind. Endlich besitzen eine ganze Reihe von Flüssigkeiten (verschiedene Schleimarten, Albumin etc.), welche von empfänglichen Tierarten herrühren, mitunter sehr deutliche bakterientötende Eigenschaften.

Man hat nun in der merkwürdigen Eigenschaft, welche das Serum von weissen Ratten gegenüber Milzbrandbazillen besitzt, die Ursache der Immuuität dieser Nager finden wollen. Zunächst ist eine solche Immunität überhaupt nicht vorhanden: denn die Ratten sterben schon an der ersten Milzbrand-Vaccine. Ausserdem sind die hier in Betracht kommenden Lysine der Ratte Sekrete ganz besonderer Art, wie oben (s. S. 171f. u. S. 199) bereits ausgeführt. Auf Grund von solchen Ausnahmefällen darf man keine Theorie aufbauen wollen.

Man kann also weder die gewöhnlichen Alexine noch gewisse Lysine zur Stütze der Humoraltheorie anführen. Da wir ferner nachgewiesen haben, dass die baktericiden Substanzen niemals *in vivo* diffundieren, so leuchtet ein, dass die natürliche Immunität auf den Zellen beruhen muss.

Rolle der Zellen.

In Betracht kommen dabei überhaupt nur die Phagocyten, da sie allein mit den Mikroorganismen in Berührung kommen. Spritzt man pathogene Arten bei refraktären Tieren ein, so werden die eingespritzten Mirkoorganismen von den Schutzzellen rasch verschluckt und zerstört. Beweise dafür giebt es in grosser Zahl. Mesnil[1]) brachte Milzbrandbazillen in die Leibeshöhle von Fischen: sofort trat Phagocytose ein, und am folgenden Tage waren alle Mikroorganismen verschwunden. Dasselbe Resultat erhält man, wenn man beim Frosche den dorsalen Lymphsack infiziert. Derselbe Autor spritzte jene Bazillen in eine Vene, die zur Pfortader führt: 2 Stunden später waren alle Bazillen von den Gefässendothelien der Leber aufgefangen. Ferner brachte er Milzbrandstäbchen in den Aortenbogen: auch hierbei werden sie rasch verschluckt, wobei die Kupffer'schen Zellen der Leber wieder die Hauptrolle spielen, während Milz und Knochenmark erst an zweiter Stelle in Betracht kommen — man vergleiche hiermit die oben (s. S. 201) erwähnten Versuche von Werigo. Diese Beispiele dürften zum Beweise genügen. Wir wollen indessen noch einmal hervorheben, dass die Sporen immer langsamer als die vegetativen Formen zerstört werden. In den Geweben des Huhnes und des Frosches

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. IX. 1895. p. 301—351.

bleiben die Milzbrandkeime zwar lange am Leben, können sich aber nicht entwickeln.

Dass die Phagocyten lebende und virulente Keime in sich aufnehmen, hat Metschnikoff[1]) durch folgendes Experiment direkt nachgewiesen. Er injizierte einer Taube Milzbrandbakterien; wenn alle Bazillen verschlungen waren, so isolierte er einzelne, bakterienhaltige Leukocyten und brachte sie bei Bruttemperatur in einen hängenden Bouillontropfen. Wenn man letzteren nun von Zeit zu Zeit untersuchte, so konnte man beobachten, wie die Leukocyten starben und die Bakterien sich an Ort und Stelle wieder vermehrten. Dieselben durchdringen dann nämlich bald das sie umgebende Protoplasma und wachsen ausserhalb zu einer üppigen und virulenten Kultur aus. Uebrigens hat man nicht einmal nötig zu so subtilen Methoden zu greifen, um die vollkommene Lebensfähigkeit und Virulenz der in Phagocyten eingeschlossenen Bakterien nachzuweisen. Man braucht nur ein bischen von dem Exsudat zu nehmen, das sich an der Injektionsstelle eines Tieres entwickelt. Wenn man nur eine Spur davon aussät oder inokuliert, so erhält man immer positive Resultate.

Mittel die natürliche Immunität zu überwinden.

Zu dem Zwecke muss man die Leukocyten, bevor sie die Mikroorganismsn völlig vernichten, genügend abschwächen. Dies lässt sich entweder durch Steigerung der Virulenz der Bakterien, oder durch Einwirken auf den Tierorganismus, oder dadurch erreichen, dass man besondere Wege der Inokulution auswählt. Immer gelingt es indessen nicht, selbst wenn man die genannten Wege kombiniert.

1. Veränderung der Mikroorganismen.

In dieser Beziehung wird man möglichst virulente Arten aussuchen und thunlichst starke Dosen anwenden. Mitunter lässt es sich auch durch vorhergehende Anpassung erreichen (vergl. die oben auf S. 143 erwähnten Versuche von Nocard u. Dieudonné).

2. Beeinflussung des tierischen Organismus.

a) Der physiologischen Bedingungen. Hierher ge-

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. IV. 1890. p. 80ff. Vergl. auch dazu: ibid. Bd. IV. 1890. p. 205.

hört, dass z. B. junge oder trächtige Tiere meist besonders empfänglich sind.

b) Der pathologischen Bedingungen. — Schwächung des Tierkörpers. Kranke Schweine sind für Rotz empfänglich (Cadéac)[1]; geschwächte Kaninchen für Rauschbrand (Galtier)[2]. — Tauben werden für Milzbrand empfänglich, wenn man sie nach der Einimpfung hungern lässt (Canalis und Morpugo)[3]. Blutverluste machen das Kaninchen empfänglicher für Staphylokokken (Gärtner). Ueberanstrengung. Lässt man Ratten (wie das wohl bei Eichhörnchen zuweilen geschieht) lange in einem sich drehenden Cylinder laufen, so bekommen sie nachher leichter Milzbrand und Rauschbrand (Charrin und Roger)[4]. — Erkältung. Hühner werden für Milzbrand empfänglich, wenn man sie in kaltes Wasser setzt (Pasteur)[5] oder mit antithermischen Mitteln behandelt (Wagner)[6]. — Erwärmen. Die Viper wird bei 26°—28°, die Eidechse bei 21°—26° pestempfänglich (Nuttall)[7]. — Künstlicher Diabetes. Phloridzin vermehrt die Empfänglichkeit der weissen Maus gegenüber Rotz (Leo[8]). Die weisse Maus ist übrigens dagegen nicht immun, wie Leo annimmt). — Eigentliche Intoxikationen. Chloroformierte Tauben, alkoholisierte Hunde sterben an Milzbrand (Platania). — Einspritzung von löslichen Toxinen oder sterilisierten Kulturen. Einspritzung von lebenden Kulturen. Diese Mittel können sowohl die Virulenz erhöhen als die Immunität brechen. Der Mechanismus der Wirkung ist in beiden Fällen derselbe. Kaninchen werden z. B. rauschbrandempfänglich, wenn man ihnen ausgepressten Muskelsaft von Rauschbrandtieren in die Venen und dann die Bazillen in die Muskeln

---

1) Cadéac et Malet, La morve du porc. Revue vétérinaire. 1886. p. 406 u. 456.

2) Galtier, Traité des maladies contagieuses. Paris. 1891.

3) Fortschritte der Medizin. Bd. VIII. 1890.

4) Comptes rendus de la Société de biologie. 19 janv. 1890. — Archives de physiologie. 1890. No. 2.

5) Bulletin de l'Académie de Médecine de Paris, séance du 19 mars 1878.

6) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. IV. 1890. p. 570ff.

7) Centralblatt für Bakteriologie. Bd. XXII. 1897. p. 96 u. 97.

8) Zeitschrift für Hygiene. Bd. VII. 1890. p. 505ff.

einspritzt; oder auch, wenn man ihnen lebende oder sterilisierte Prodigiosuskulturen gleichzeitig mit den Rauschbrandbazillen in die Muskeln einspritzt (Roger)[1].

Leukocytose verhindernde Mittel. Kaninchen werden rauschbrandempfänglich, wenn man ihnen vorher eine grosse Menge Wasser in die Venen einspritzt (Galtier)[2]. Der Hund bekommt den Milzbrand, wenn man ihm vorher eine Kohleemulsion in die Venen einspritzt (Platania). Entmilzte Kaninchen sind empfänglicher für Milzbrand (Bardach)[3]. Entmilzte Affen können an Rückfallfieber sterben.

Phagocytosehemmende Mittel. Das Meerschweinchen ist refraktär gegen Sporen von Tetanus- (Vaillard)[4] und Sephthämiebazillen (Besson)[5], d. h. gegen Sporen, die durch dreistündiges Erhitzen auf 80° oder durch Auswaschen von allem anhaftenden Toxine befreit sind. Wenn man solche Sporen subkutan injiciert, so sieht man in dem entstehenden Exsudat zunächst zahlreiche Phagocyten auftreten, die sich der eingeführten Keime bemächtigen und sie in intraprotoplasmatischen Vakuolen verdauen. Nach einigen Tagen lassen sich mikroskopisch an der Injektionsstelle keine Sporen mehr nachweisen (— doch müssen einzelne noch 2—3 Wochen lang vorhanden sein, denn wenn man etwas von dem betr. Exsudate zusammen mit etwas Milchsäure injiziert, so kann man damit immer noch die betr. Krankheit hervorrufen —). Verhindert man nun in diesem Augenblicke die weitere, verdauende Thätigkeit der Phagocyten, so keimen die Sporen aus, die entstehenden Bazillen vermehren sich und vergiften den Körper mit ihren Toxinen. — Oder man hält die Leukocyten fern, indem man die Sporen in Papier einwickelt oder sie mit etwas Agar-Agar umgiebt. Dasselbe lässt sich erreichen, wenn man die Inokulation in einem Brandschorfe oder in einer Ekchymose ausführt — alles rein mechanische Mittel. — Man kann die Leukocyten aber auch fernhalten

1) Comptes rendus de l'Académie des scs. T. 109. 1890. No. 4. — Roger, Les infections combinés (infections mixtes et infections secondaires). Gazette des hôpitaux. 1890. No. 14. cf. dazu: Dünschmann, Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VIII. 1890. p. 432—434.

2) Galtier, Traité des maladies contagieuses. 1891.

3) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. III. 1889. Bd. V. 1891.

4) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. V. 1891.

5) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. IX. 1895.

durch gleichzeitige Injektion von Milchsäure, von Tetanus- oder Sephthämietoxinen, oder von verschiedenen sogenannten „begünstigenden“ lebenden oder toten Mikroorganismen: dies sind biologische, chemotaktisch wirkende Methoden. Natürlich lassen sich auch die biologischen mit den mechanischen Mitteln verbinden, wie das wohl bei der natürlichen Sephthämie- und Tetanusinfektion immer der Fall ist. — Noch ein anderes, äusserst lehrreiches Beispiel ist folgendes: Huhn und Frosch, beides gegen Milzbrand immune Tiere, bewahren trotzdem lange die Milzbrandsporen lebend in ihren Geweben. Wenn man nun, bevor dieselben ganz verdaut sind, das Huhn abkühlt oder den Frosch erwärmt, so keimen die Sporen aus, und die Generalisation des Milzbrandes ist die Folge.

3. Veränderung des Inokulationsverfahrens.

In dieser Beziehung verweisen wir auf das oben auf S. 180ff. über die Bedingungen der Infektion Gesagte.

B. Immunität gegen Toxine.

Da hierüber noch sehr wenig Sicheres ermittelt ist, so müssen wir uns zunächst an das über nicht bakterielle Toxine und andere Gifte bekannt Gewordene halten.

Diese Immunität kann nicht auf einer „toxiniciden“ Eigenschaft der Körpersäfte beruhen. Zwar zerstört Schlangen- und Skorpionenserum das betreffende Gift; auch hat das Serum von Igeln, die gegen beide Gifte immun sind, dieselbe Eigenschaft; ebenso zweifellos ist aber auch das Serum von Ratten und Hühnern, die beide relativ unempfindlich gegen Diphtherin und Tetanin sind, gänzlich unwirksam gegen diese beiden Toxine.

Dass die Immunität auf einer Unempfindlichkeit des Nervensystems gegen das eingespritzte Toxin beruhen kann, beweist die Thatsache, dass die gegen Tetanin und Diphtherin refraktäre Schildkröte die Gifte monatelang in ihren Körpersäften in völlig wirksamer Form aufbewahrt, ohne selbst davon belästigt zu werden.

Doch sind das immer nur Ausnahmefälle. Da wir nun eine Beteiligung der Körpersäfte ausschliessen zu müssen glauben, so fragt es sich, ob denn nicht die Leukocyten die Fähigkeit besitzen, die Toxine in sich zu fixieren und sie zu zerstören. Das ist in der That heute schon mehr als wahrscheinlich. Injiziert man nämlich einem Huhne Tetanin, so

sind die dadurch hervorgerufenen Exsudate immer viel toxischer als das Blut (Metschnikoff[1]). Wenn man einem Kaninchen Atropinsulfat einspritzt, darauf das mit Natriumoxalat versetzte Blut centrifugiert, so ist der so erhaltene Leukocytenniederschlag viel toxischer als das Plasma (Calmette).

Es sind auch schon Fälle bekannt, dass man die natürliche Immunität gegen Toxine hat überwinden können. Wenn man z. B. Frösche an Bruttemperatur gewöhnt, so werden sie dadurch für Tetanus empfänglich (Marie)[2].

C. Beziehungen zwischen beiden Arten von Immunität.

Die Widerstandskraft gegen Mikroorganismen beruht in manchen Fällen nur auf Unempfindlichkeit gegen deren Toxine. So bekommen Ratte und Maus nicht die Diphtherie, das Huhn nicht den Tetanus, weil erstere für Diphtherin, letzteres für Tetanin unempfindlich ist. Gewöhnlich verhält es sich aber anders, da eine Immunität gegen Toxine nur innerhalb sehr enger Grenzen vorkommt. Wenn man also ein Tier mit kolossalen Dosen von Kulturen töten kann, so folgt daraus durchaus nicht, dass das Tier auch wirklich infiziert worden sei. Denn oft führt dieselbe Dosis, nachdem man sie sterilisiert hat, ebensogut den Tod herbei.

Metschnikoff[3]) macht den Unterschied zwischen beiden Arten von Immunität durch folgenden Versuch sehr anschaulich. Während der Frosch sehr empfindlich gegen Choleratoxin ist, ist die Larve des Nashornkäfers (oryctes nasicornis) dagegen refraktär. Dabei besitzt der Frosch einen sehr vollkommenen Phagocytenapparat, jene Larve aber nur einen ganz rudimentären. Wenn man nun Choleravibrionen beiden Tieren einspritzt, so werden dieselben im Frosch sofort zerstört, und es wird dadurch jede Intoxication unmöglich gemacht, während die Oryctеslarve sich nicht dagegen wehren kann und so an der Masse des gebildeten Toxines zu Grunde geht.

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XI. 1897. p. 808.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XI. 1897.

3) Handbuch der Hygiene. Herausgegb. v. Th. Weyl. Bd. IX. 1. Immunität. Bearb. v. Elias Metschnikoff. Jena. 1897. p. 21 und 22.

II. Erworbene, nicht spezifische Immunität.

A. Immunität gegen Mikroorganismen.

Wir haben gesehen, dass man durch mancherlei Mittel die natürliche Immunität brechen kann. Die entgegengesetzten Mittel gestatten die Widerstandskraft des Organismus zu erhöhen, ohne spezifische Vaccinationsmittel in Anwendung zu bringen. Auf diese Weise kann man zwar bestimmte Infektionen verhindern, aber das dagegen geschützte Tier erwirbt auf diese Art niemals Immunität.

Auch hierbei kann man entweder auf den Mikroorganismus oder auf den betreffenden Tierkörper einwirken.

1. Methoden, die auf die Mikroorganismen einwirken.

Wie der bac. pyocyaneus *in vitro* ein Antagonist des Milzbrandbazillus ist, so hindert er dessen Entwickelung auch *in vivo* (beim Kaninchen). Will man dabei sicher gehen, so muss man beide Bakterienarten vor der Inokulation mischen. Nach Emmerich[1]) können allerdings wiederholte Injektionen von Pyocyaneuskulturen auch gegen nachherige Milzbrandinfektion schützen. Da das vom bac. pyocyaneus produzierte „Antisepticum" die Siedehitze verträgt, so kann man ebensogut bei 100° getötete wie lebende Kulturen benutzen.

2. Verfahren, welche den Tierkörper beeinflussen.

Hierbei handelt es sich immer nur darum, möglichst frühzeitige Phagocytose herbeizuführen. Pasteur[2]) konstatierte zuerst die Thatsache, dass Milzbrandbakterien bei dafür leicht empfänglichen Tieren nicht zur Entwickelung gelangen, wenn gewisse andere Bakterien damit associiert werden. Unter den letzteren verhalten sich die einen wohl wie der bac. pyocyaneus, von dem soeben die Rede war, andere dagegen wie der Friedländer'sche Pneumobazillus. Buchner[3]) fand zuerst, dass eine Mischung des letzteren mit Milzbrandbazillen in passendem Verhältnis immer ungefährlich ist. Da ein solcher Antagonismus *in vitro* sich nicht nachweisen

1) Archiv f. Hygiene. Bd. VI. p. 442.

2) Comptes rendus de l'Académie des scs. T. LXXXV. 1877. p. 107.

3) Berliner klin. Wochenschr. 1890. No. 18.

lässt, so muss man annehmen, dass der Friedländer'sche Bazillus auf gewisse Körperzellen einwirkt. Wenn man Milzbrandbazillen allein injiziert, so entsteht zunächst ein lokales Oedem; der Pneumobazillus dagegen veranlasst für sich allein reichliches Zuströmen der Leukocyten: Spritzt man nun beide zu gleicher Zeit ein, so ist das entstehende lokale Oedem reich an Leukocyten, welche die injizierten Bazillen in 12—24 Stunden vernichten. Der Friedländer'sche Bazillus schützt also den Körper vor der Invasion durch Milzbrandstäbchen dadurch, dass er ein schnelles Zuströmen von Leukocyten hervorruft. Und wenn Emmerich[1]) milzbrandinfizierte Kaninchen durch intravenöse Streptokokkeninfektion rettet, so ist dies wohl auch nur dadurch möglich, dass hierbei die Zahl und die Energie der Fresszellen gesteigert wird. Nach Klein[2]) sind Meerschweinchen, die man durch intraperitoneale Injektionen gegen Proteus, den Coli- oder Typhoidbazillus, oder den bac. pyocyaneus immunisiert hat, dadurch auch gegen intraperitoneale Inokulation von Choleravibrionen geschützt. Es kann sich auch dabei nur um eine Verstärkung der phagocytären Reaktion handeln, und diese Art von Immunisierung erhöht nur die Widerstandskraft der Abdominalserosa. Ja, Issaëff[3]) hat bewiesen, dass zur Verstärkung jenes „Appelles“ der Phagocyten nicht einmal Bakterien nötig sind; schon Bouillon, physiologische Kochsalzlösung, verschiedene Sera, Tuberkulin u. s. w. können, wenn sie 24 Stunden vorher in's Peritoneum eingespritzt werden, eine nachfolgende Choleravibrionen- oder Typhoidbazilleninfektion hemmen, weil sie eben eine lokale Leukocytose hervorrufen. (Vergl. hierzu die oben auf S. 160 erwähnten Versuche von Pierallini). Auf dieselbe Weise erreichte J. Bordet[4]), dass derartig vorbereitete Meerschweinchen das Doppelte der tötlichen Streptokokkendosis vertrugen. Mitunter kann man den phagocytären Apparat auch dadurch beeinflussen, dass man gewisse (— übrigens von empfänglichen Tieren herrührende —) Sera einspritzt, welche sich geradezu wie spezifische Mittel verhalten, ein Phänomen, das uns nebenbei noch zeigt, wie schwierig es ist, eine bestimmte Grenzlinie

---

1) Archiv für Hygiene. Bd. VI. 1886.

2) Centralblatt für Bakteriologie. Bd. XIII. 1893.

3) Zeitschrift für Hygiene und Inf. Bd. XVI. 1897. p. 287ff.

4) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XI. 1897.

zwischen spezifischen und nicht spezifischen Seris zu ziehen. Nach Voges[1]) kann man ein Meerschweinchen gegen 1000 subkutan, oder 50 intraperitoneal einverleibte, tötliche Dosen des Virus der kontagiösen Schweinepneumonie dadurch schützen, dass man ihm 24 Stunden zuvor 0,1 ccm Meerschweinchen- oder Kaninchenserum einspritzt. — Schliesslich müssen wir noch auf Beobachtungen von Walther, Filehne[2]), Loewy und Richter[3]) zu sprechen kommen, wonach eine künstliche Steigerung der Temperatur die Widerstandskraft von infizierten Tieren steigert. Dies stimmt sehr gut mit der von uns vorher schon erwähnten Thatsache, dass thermische Veränderungen die Leukocyten stark beeinflussen, und ist daher ein Analogon zu den soeben erwähnten Beobachtungen.

B. Immunität gegen Toxine.

Verschiedene Substanzen können gegen animalische und vegetabilische Gifte schützen (Calmette und Deléarde)[4]). So immunisieren Nukleohistonlösungen gegen Tetanin und Diphtherin (Freund, Gross und Jelinek)[5]); das Serum von Krebsen, die gegen Skorpiongift sehr empfindlich sind, vermag trotzdem die Maus gegen dieses Toxin zu schützen; und normales Meerschweinchenserum schützt das Meerschweinchen gegen tote Bazillen der contagiösen Schweinepneumonie (Voges)[1]); normales Ziegenserum schützt gegen tote Choleravibrionen (Pfeiffer)[6]). Ferner verhindert normales Serum vom Pferde oder vom Menschen die Wirkung des Staphylokokkenleukocidins auf weisse Blutkörperchen (van de Velde). Es ist also bei den löslichen Toxinen und den in den Bakterienleibern enthaltenen Giften ebenso schwer zu sagen, wo das Spezifische anfängt, wie bei den lebenden Mikroorganis-

---

1) Zeitschrift für Hygiene und Inf. Bd. XXIII. 1896.

2) Wilh. Filehne, On the action of heat and cold on Erysipelas. Exp. carried out in the Pathological Laboratory, Cambridge. Proceedings of the Physiological society. 1894. Aug. 11.

3) Deutsche med. Wochenschrift. 1895. No. 15.

4) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. X. 1896. p. 675ff.

5) Centralblatt für innere Medicin. Bd. XVI. 1895. No. 38 u. 39.

6) Zeitschrift für Hygiene u. Inf. Bd. XX. 1895. p. 210.

men. Die verschiedensten Verbindungen können in so unendlich kleinen Dosen den phagocytären Apparat beeinflussen, dass ihre Wirksamkeit derjenigen der eigentlichen Antitoxine vollkommen gleichkommt, worauf wir später zurückkommen werden.

Zunächst wollen wir aber noch einige besonders beweisende Experimente anführen. Wie oben auf S. 127f. bereits erwähnt, schlagen sich die Toxine auf manchen Körpern (wie Nervensubstanz oder Karmin) nieder und werden dadurch für sonst dagegen empfindliche Tiere unschädlich. Dies kommt durchaus einer künstlichen Immunität gleich. Bei dem Phänomen von Wassermann und Takaki[1]) sind es daher unsers Erachtens zwei Dinge, welche die Widerstandskraft des Körpers erhöhen. Einmal zieht die Nervensubstanz die weissen Blutkörperchen an, wie sich leicht direkt nachweisen lässt. Wenn sich ausserdem einmal das Tetanin auf der Nervensubstanz niedergeschlagen hat, so kann dasselbe nur noch ganz langsam diffundieren, und in dieser Verdünnung stösst es auch seinerseits die Leukocyten nicht mehr ab, sondern zieht sie an. Um das erwähnte Phänomen von Wassermann und Takaki völlig verständlich zu machen, wollen wir die Emulsion von Tetanin mit Nervensubstanz einmal ins Peritoneum, ein andermal in die Muskeln injizieren. Im Peritoneum bemächtigen sich die Makrophagen (die uninukleären Zellen) sofort der festen Partikelchen und zerstören gleichmässig Nervensubstanz und Toxin; die intracelluläre Verdauung von beiden geht zwar nur langsam vor sich, aber, was das Wesentliche dabei ist, jede Diffusion des Tetanins ist dabei unmöglich. In den Muskeln dagegen können nur die multinukleären Leukocyten an den Feind herankommen — und diese sind nicht imstande, die Nervensubstanz zu verschlucken: dadurch wird die Phagocytose verlangsamt, eine nicht unbeträchtliche Menge des Toxins kann allmählich frei werden und diffundieren, und das Tier wird von schwerem Tetanus befallen, woran es eventuell zu Grunde geht. Wenn man die Nervensubstanz 24 Stunden vor dem Toxine ins Peritoneum einspritzt, so tritt ebenfalls keine Intoxikation ein, denn das Tetanin trifft dann im Peritoneum nicht nur die Nervensubstanz an, sondern auch die bereits davon angelockten Leukocyten. Wir nehmen nicht Anstand,

---

1) Berliner klin. Wochenschrift. 1898. (S. o. S. 128.)

diese Erscheinung als ein Analogon zu dem oben (s. S. 224) angeführten Experimente von Issaëff aufzufassen. — Eine weitere Parallele dazu bietet ein Versuch von Besredka[1]), der durch Einspritzung von $^1/_8$ mg Pilokarpin oder durch Laparotomie bei einem Meerschweinchen zunächst eine „Monokaryocytose" (= Vermehrung der Makrophagen) im Peritoneum erzeugte; dadurch konnte er dann die Widerstandskraft des Organismus gegen Arsentrisulfid, das er 2 Tage später einspritzte, derartig erhöhen, dass das Tier eine sonst tödtliche Arsendose vertrug. Also auch in diesem Falle verdankte der Organismus den Schutz gegen die Vergiftung der erhöhten Intensität der lokalen Leukocytose.

Die künstlich gegen Toxine geschützten Tiere werden indessen niemals auf diese Weise wirklich immun dagegen.

III. Erworbene specifische Immunität, die durch Mikroorganismen oder durch Toxine erzeugt ist.

A. Durch Mikroorganismen erzeugte Immunität.

In der Zeit von Jenner bis Pasteur hat die Frage der Vaccination weder praktisch noch wissenschaftlich irgend welche Fortschritte gemacht. Erst dadurch, dass Pasteur Wege fand, die Virus abzuschwächen, wurde eine Prophylaxe der Infektionskrankheiten auf wissenschaftlicher Grundlage möglich. Die Vaccination gegen Hühnercholera, Milzbrand und Schweinerotlauf einerseits, gegen Rabies andererseits, sind wissenschaftliche Leistungen ersten Ranges, klassische Beispiele, die von der Serumtherapie vielleicht erreicht, aber sicher nicht übertroffen werden.

Es gibt heute zahlreiche Methoden, die gestatten, mit Hülfe von Mikroorganismen Immunität zu erzeugen. Es handelt sich dabei kurz gesagt immer darum, eine möglichst leichte Krankheit zu erzeugen, um dadurch gegen eine schwere zu schützen. Dazu ist nur eins nöthig: die Infektion dosieren zu können, wozu uns dann wieder die drei Wege — entweder einzeln oder kombiniert — zu Gebote stehen: entweder 1. auf den Mikroorganismus, oder 2. auf den betreffenden Tierkörper in solcher Weise einzuwirken, oder 3. die Inokulationsart derartig zu modifizieren,

1) Annales de Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899. p. 62.

dass die Kraft des Angriffes möglichst geschwächt, die Mittel der Verteidigung möglichst verstärkt werden.

So kann man denn, um auf die erste Möglichkeit näher einzugehen, entweder abgeschwächte Kulturen, oder abgeschwächte pathologische Produkte, oder sterilisierte Kulturen bezw. Produkte zur Immunisierung verwenden: wir nähern uns, wie man sieht, bei dieser Aufzählung immer mehr der durch Toxine erzeugten Immunität. Ferner wird man gegebenen Falles die angewandten Dosen von Kulturen oder pathologischen Produkten möglichst klein wählen.

Was den zweiten Punkt betrifft, so wird man, wenn angängig, die Injektion zu einem solchen Zeitpunkte vornehmen, wo der Tierkörper möglichst widerstandsfähig ist — die Vaccination des Schweinerotlaufs vollzieht man z. B. am besten bei jungen Tieren.

Endlich wird man hinsichtlich der Inokulationsmethode des normalen oder abgeschwächten Virus jedesmal einen bestimmten besonders geeigneten Weg aussuchen müssen: So erfolgt die Vaccination gegen Rauschbrand und gegen die Lungenseuche am besten von der Schwanzspitze aus, diejenige gegen Milzbrand und Rabies am sichersten intravenös.

Mitunter ist die vaccinierende Infektion so unbedeutend, dass sie überhaupt keine sichtbare Reaktion des Organismus auslöst — wie z. B. bei der Vaccination gegen Rinderpest mittelst Galle.

Man kann nun die Tiere nicht nur gegen verschiedene Mikroorganismen vaccinieren, sondern es gelingt auch, sie nachher an immer höhere Dosen von Virus zu gewöhnen. Die so erreichte Superimmunität erreicht oft erstaunlich hohe Grade.

Nach diesen Vorbemerkungen gehen wir auf die Frage ein, welche Rolle bei der erworbenen Immunität die Körpersäfte, und welche die Phagocyten spielen.

1. Rolle der Körpersäfte.

Wenn wir die alten Hypothesen von der „Erschöpfung“ oder der „zugefügten Substanz“ (Pasteur, Chauveau), die durch Vergleiche des tierischen Haushaltes mit einem Nährboden entstanden waren, bei Seite lassen, so müssen wir uns fragen, ob die neueren humoralen Theorien befriedigender sind.

Baktericide Theorie. — Als Behring und Nissen[1]) entdeckten, dass das Serum von Meerschweinchen, die sie gegen vibrio Metschnikowii geimpft hatten, baktericid auf diese Keime wirkt, dachten sie, dass dies bei allen Infektionskrankheiten ebenso sein müsse. Diese etwas voreilige Verallgemeinerung wird von zahllosen Thatsachen widerlegt. Das Serum der gegen Milzbrandbazillen, Pneumokokken, Streptokokken, den Bacillus der Hog-Cholera geimpften Tiere wirkt durchaus nicht baktericid auf die betreffenden Bakterien. Andererseits bleibt vibrio Metschnikowii, einem dagegen refraktären Meerschweinchen injiciert, mehrere Tage in dessen Körper am Leben. Endlich kann man auch verschiedene Bakterien in kleinen Collodiumsäckchen in Tieren kultivieren, die dagegen immun sind.

Abschwächungstheorie. Charrin[2]) und Roger[3]) haben nachgewiesen, dass Streptokokken, Pneumokokken, der bac. pyocyaneus, die sich in Serum von Tieren entwickelt haben, die dagegen vacciniert waren, frische Tiere nicht mehr töten. Sie fassten dies als einen unzweifelhaften Beweis dafür auf, dass die Immunität auf einer Abschwächung humoralen Ursprunges beruhen müsse. Metschnikoff[4]) hat an dieser Theorie die verdiente Kritik geübt. Die inokulierten Kulturen enthalten 1. die Mikroorganismen, 2. das Serum des betr. vaccinierten Tieres. Da nun aber das letztere frische Tiere immunisiert, wie wir gleich sehen werden, so ist es doch wahrlich nicht wunderbar, dass jene eingespritzte Mischung von Serum und Bakterien unschädlich ist. Wenn man aber die Mikroorganismen vom Serum durch Auswaschen völlig befreit, so zeigen sie auch wieder ihre frühere Virulenz. Letzteres ist denn auch nachgewiesen für den Bazillus der Hog-Cholera (von Metschnikoff)[5]), für vibrio Metschni-

---

1) Zeitschrift für Hygiene. Bd. VIII. 1890. p. 412.

2) Comptes rendus de la Société de Biologie de Paris. 1889. 1890. 1891.

3) Comptes rendus de la Société de Biologie de Paris. 1890. — Revue générale des sciences. 1891. p. 410.

4) passim. Vergl. besonders: El. Metschnikoff, Immunität. Handbuch der Hygiene herg. von Th. Weyl. Bd. IX. 1. Jena. Fischer. 1897. p. 31—33.

5) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VI. 1892. p. 297.

kovii (von Sanarelli)[1]) und den Pneumokokkus (von Issaëff)[2]).

Es vermag also weder die baktericide (humorale) noch die Abschwächungstheorie das Zustandekommen der Immunität zu erklären. Ebenso unhaltbar sind die Theorie von Pfeiffer und die Agglutinationstheorie, wovon noch weiter unten die Rede sein wird.

2. Rolle der Zellen.

Die Arbeiten Metschnikoffs[3]) und seiner Schüler[3]) haben dargethan, dass die Immunität durch Angewöhnung der Phagocyten an die eingespritzten Mikroorganismen zustande kommt. Wir wollen dies mit folgenden Beispielen erläutern.

Inokulation von Choleravibrionen in das Peritoneum eines immunisierten Meerschweinchens (Cantacuzène)[4]). Das Experiment verläuft genau so, wie wenn man eine nicht tötliche Dosis einem frischen Meerschweinchen injiciert, aber die Phagocytose ist dabei viel energischer; denn nach 10 Stunden sind keine Vibrionen mehr aufzufinden, und nach 25 Stunden ist das Peritoneum bereits steril.

Subkutane Einimpfung von Choleravibrionen beim superimmunisierten Pferde (Salimbeni)[5]). Die Vibrionen werden rasch immobilisiert; und es erscheinen zahlreiche Leukocyten, welche dieselben in 10—12 Stunden verschlingen. Nach 2 Tagen bleibt die Aussaat des Exsudates dauernd steril; die Vibrionen bekommen im Innern der multinukleären Leukocyten (nicht in den Makrophagen) das Aussehen von Kügelchen, und eine gewisse Anzahl von ihnen verwandelt sich in neutrophile Körner (eosinophile Körner giebt es beim Pferde nicht).

Subkutane Streptokokkeninfektion beim superimmunisierten Pferde (Salimbeni)[5]). Spätestens nach

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VII. 1893. p. 225.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VII. 1893. p. 260.

3) Vergl. die Uebersicht darüber, die Metschnikoff selbst in der Revue générale des sciences (Paris 1900) gegeben hat.

4) Cantacuzène, Recherches sur le mode de destruction du vibrion cholérique dans l'organisme. Paris, 1894.

5) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XII. 1898.

14 Stunden sind die Fresszellen zahlreich vorhanden und mit dem Verschlingen der Streptokokken beschäftigt. Es sind hierbei aber nur Makrophagen vorhanden, und ihre Thätigkeit ist nach 24 Stunden beendet. Sie fangen dann, da sie die Kokken nicht ganz verdauen können, an zu degenerieren und an Zahl abzunehmen; nach 3 Tagen findet man überhaupt keine Zellen dieser Art mehr. Dann erscheinen die multinukleären Formen, welche die übrig gebliebenen Kokken in 6—7 Tagen vernichten. Nun tritt eine neue Generation von Makrophagen auf, welche die zerstreuten Zellreste beseitigen. Auch hier kann man, wie im vorhergehenden Falle, neutrophile Körner beobachten. — Aehnliche Phänomene hat Salimbeni auch beim immunisierten Kaninchen beobachtet.

Intraperitoneale Pyocyaneusinfektion beim immunisierten Meerschweinchen (Gheorghiewski[1]). — Zuerst degeneriren eine gewisse Anzahl von Leukocyten; nach 2 Stunden sind dann aber schon neue da, und die Phagocytose, bei der die multinukleären Formen die Hauptrolle spielen, ist nach 4—5 Stunden beendet. Am 3. Tage scheint bereits das Peritoneum steril zu sein; wenn man aber dann zur Autopsie des Tieres schreitet, findet man doch noch in dem subserösen Gewebe Leukocytenhaufen, die lebende Keime enthalten.

Subkutane Pyocyaneusinokulation bei überimmunisierten Meerschweinchen oder Ziegen (Gheorghiewsky). Die Phagocytose beginnt nach 2 Stunden und ist bei Beginn der 15. bereits beendet. Es entwickelt sich allmählich ein gutartiger Abscess, worin man lebende Bazillen nur noch durch die Aussaat nachweisen kann, dies allerdings noch 15 Tage lang.

Aus den vorerwähnten Versuchen, deren Zahl wir noch bedeutend hätten vermehren können, geht hervor, dass die Leukocyten das geimpfte Tier ebenso beschützen, wie sie es bei dem die natürliche Immunität besitzenden Tiere thun. Durch die Vaccination werden einfach die weissen Blutzellen an die betreffende Mikroorganismenspezies gewöhnt, sodass sie dann von denselben nicht mehr zurückgestossen, sondern mächtig angezogen werden. Dass sie dabei in lebendem und vollvirulentem Zustande verschluckt werden, wird durch zahl-

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899. p. 298ff.

reiche Arbeiten bewiesen, deren Resultate sich durchaus mit denen decken, die wir bei Besprechung der natürlichen Immunität (cf. oben S. 218) erwähnt haben.

Die Vaccination ändert also, wenn der Vergleich gestattet ist, das „Vorzeichen“ der Chemotaxis: sie verwandelt die negative in eine positive. Fragen wir nun weiter, ob es daneben vielleicht doch eine extracelluläre Zerstörung von Mikroorganismen bei refraktär gewordenen Individuen gibt, so muss man zugeben, dass dies allerdings in seltenen Fällen vorkommt. Indessen werden wir darauf erst später eingehen, wenn wir auf das „Pfeiffer'sche Phänomen“ werden zu sprechen kommen.

3. Kann man die erworbene Immunität brechen?

Das ist zwar möglich, aber mitunter mit merkwürdigen Schwierigkeiten verknüpft. Marchoux[1]) beobachtete, dass die mittelst der Pasteur'schen Vaccine erzeugte Immunität gegen Milzbrand nur bei Erkältung und Trächtigkeit nachgibt. In ähnlicher Weise tötete Sanarelli[2]) gegen Vibr. Metschnikovii geschützte Meerschweinchen, indem er sie nach der zur Prüfung unternommenen Inokulation der Kälte aussetzte. Cantacuzène[3]) endlich benutzte bei seinen Untersuchungen über Choleravibrionen die Narkose zum gleichen Zwecke:

Intraperitoneale Vibrioneninfektion beim narkotisierten, immunisierten Meerschweinchen[3]). Zu dem Zwecke spritzt man 1 ccm Opiumtinktur für je 200 g Körpergewicht während der Infektion subkutan ein. Die Diapedese ist dabei verzögert, und es kommt erst nach 5—6 Stunden zur Phagocytose. Das Bild der Erkrankung gleicht durchaus demjenigen, das ein mit einer tötlichen Dosis infiziertes, frisches Meerschweinchen darbietet. Doch tritt der Tod immerhin später ein, als in letzterem Falle, und die Phagocytose ist beim Eintritte desselben vollständig. Gheorghiewski[4]) erhielt ähnliche Resultate bei Meerschweinchen, die gegen den bac. pyocyaneus immunisiert waren.

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. IX. 1895. p. 808 u. 809.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VII. 1893. p. 248—251.

3) Recherches sur le mode de destruction du vibrion cholérique dans l'organisme. Paris. Steinheil, 1894. — Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XII. 1898.

4) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899.

Deléarde[1]), der den Einfluss des Alkohols auf die Immunität studierte, beobachtete, dass alkoholvergiftete Kaninchen bei der Vaccination gegen Rabies oder Milzbrand überhaupt nicht refraktär werden. Doch verlieren bereits refraktär gewordene Kaninchen durch den Alkoholismus nicht ihre Immunität. Endlich können alkoholisierte Kaninchen überhaupt nur vacciniert werden, wenn man die Aethylvergiftung während des Vaccinationsprozesses aussetzt.

B. Durch Toxine erzeugte Immunität.

Der Mithridatismus ist schon seit Jahrtausenden bekannt. Ausserdem weiss man, dass in heissen Ländern die Eingeborenen gegen Schlangen- und Skorpiongift immun werden können. Ferner gewöhnen sich die Steiermärker bekanntlich an Arsenik. Und Jaquet berichtete neulich über den merkwürdigen Fall eines Patienten, der täglich 14 g salzsaures Morphin und 1 g salzsaures Cocain vertrug.

Nach Untersuchungen von Fränkel, Behring, Roux, Vaillard kann man mit löslichen Toxinen ebensogut vaccinieren, wie mit den Bakterienleibern, wovon schon oben die Rede war. Zu dem Zwecke benutzt man entweder die normalen Toxine in passender Verdünnung, oder man schwächt sie vorher durch Hitze, Zusatz von Jod-Jodkaliumlösung oder anderen chemischen Substanzen ab. Seltener werden sterilisierte oder filtrierte pathologische Produkte verwandt. Auf diese Weise kann man Immunität, ja selbst die stärksten Grade von Immunität erzeugen, wenn man nur die Angewöhnung weit genug treibt.

Wenn wir nun auf die Ursache einer derartigen Toleranz eingehen, so ist zunächst bekannt, dass das Serum der geschützten Tiere toxinvernichtende, oder, wie man gemeiniglich sagt, antitoxische Eigenschaften besitzt. Freilich gibt es auch Ausnahmen von dieser Regel. Calmette und Deléarde[2]) fanden beispielsweise, dass die Körpersäfte von Fröschen und Schildkröten, die man gegen Abrin immunisiert, Mäuse durchaus nicht gegen jenes Gift zu schützen vermögen, sondern sie vielmehr töten. Vaillard[3]) vaccinierte zwei Kaninchen

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XI. 1897.
2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. X. 1896.
3) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VI. 1892.

gegen Tetanin, und zwar das eine mit reinen Sporen, wozu er etwas Milchsäure zusetzte, das andere mit abgeschwächtem Gifte: das Blutserum des ersteren Tieres bekam dadurch keine antitoxischen Eigenschaften, wohl aber dasjenige des zweiten. van de Velde[2]) immunisierte zwei Kaninchen gegen Staphylokokken mit Exsudaten von Tieren, die damit intrapleural infiziert worden waren, und zwar das eine mit der unveränderten Exsudatflüssigkeit, das andere mit einer solchen, die $^1/_2$ Stunde auf 60° erhitzt worden war. Obwohl auch hierbei nach beiden Methoden Immunität erzielt wurde, liess sich nur in dem Serum des ersten Tieres das „Antileukocidin“ nachweisen.

Die Erklärung für diese Art von Angewöhnung muss also auch hierbei in den Zellen bezw. Phagocyten gesucht werden. Der Beweis dieses Satzes ist allerdings mit einigen Schwierigkeiten verknüpft. Calmette[2]) fand, dass Knochenasche das Abrin auf sich niederschlägt und dasselbe auch beim Auswaschen festhält. Wenn man nun ein Meerschweinchen in der mehrfach erwähnten Weise durch intraabdominelle Injektion von Bouillon „vorbereitet“, und dann 24 Stunden nachher jene Knochenasche-Abrinlösung einspritzt, so tritt im Peritoneum trotz starker Leukocytose keine Phagocytose ein. Wenn aber das betreffende Tier gegen Abrin vacciniert ist und dann durch Bouilloneinspritzung vorbereitet wird, so sieht man 24 Stunden nach der Inokulation der toxischen Tierkohleemulsion, dass die weissen Blutzellen sich rasch der abrinhaltigen Kohlepartikelchen bemächtigen.

Danach muss man die Immunität gegen Toxine für gleichbedeutend mit einer Angewöhnung der Phagocyten an die Mikroorganismengifte halten.

Was Deléarde[3]) für gewisse Mikroorganismen nachgewiesen hat, gilt auch für manche Toxine: Gegen Tetanin geimpfte Kaninchen verlieren ihre Immunität, wenn man sie alkoholisiert; wenn man sie während der Vaccination alkoholisiert, so sind sie nur schwer tetanusfest zu machen; und waren sie endlich schon vorher alkoholisiert, so muss man

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. X. 1896. p. 587—593.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. X. 1896. p. 698ff.

3) S. o. Seite 233 und Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XI. 1897.

die Alkoholverabreichung überhaupt aussetzen, wenn man sie gegen Tetanin vaccinieren will.

C. Beziehungen zwischen beiden Arten von Immunität.

Die gegen Mikroorganismen geschützten Individuen besitzen meistens keinerlei Schutz gegen die entsprechenden Toxine, ja sie können dagegen sogar empfindlicher sein, als frische Tiere. Dies ist von Metschnikoff und seinen Schülern für sterilisirte Kulturen des bac. pyocyaneus[1]), des bac. der Hogcholera[2]) und des vibr. Metschnikovii[1]) nachgewiesen; Metschnikoff, Roux und Salimbeni[3]) constatierten sodann, dass gegen Choleravibrionen geschützte Tiere gegen das Choleratoxin empfindlich bleiben; und Wassermann[4]) hat analoge Beobachtungen für den bac. pyocyaneus gemacht.

Die gegen Toxine vaccinierten Tiere besitzen die Immunität gegen das Toxin und gegen die Mikroorganismen. Wenn man nämlich nach Salimbeni[5]) Diphtheriebazillen gegen Diphtherie überimmunisierten Pferden subkutan einspritzt, so erscheinen sehr bald zahlreiche, meist multinukleäre Leukocyten, und die Phagocytose ist nach 64 Stunden beendet. Eine gewisse Anzahl der verschluckten Bakterien werden in neutrophile Körperchen verwandelt. Wenn man diese Einspritzung unter der Haut des Ohres vornimmt, und dann das betreffende Stück eine Stunde später reseciert, so beobachtet man unter dem Mikroskope eine lebhafte Diapedese — selbst in kleinen Arterien — woraus zu schliessen ist, dass die Lymphgefässe mit Leukocyten vollgepfropft sind.

IV. Erworbene spezifische, mittelst Serum erzeugte Immunität.

Richet und Héricourt[6]) wiesen im Jahre 1888 nach, dass das Serum von Hunden, die gegen staphylococcus pyo-

1) Gamaleia und Charrin, Comptes rendus de la société de biologie. 1890. p. 294.

2) Selander, Annales de l'Institut Pasteur. Bd. IV. 1890. p. 545 ff.

3) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. X. 1896.

4) Zeitschrift für Hygiene. Bd. XXII. 1896. p. 263 ff.

5) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XII. 1898.

6) Comptes rend. de l'Acad. des scs. T. CVII. 1888. p. 748.

genes vacciniert sind, Kaninchen gegen diese Kokken zu schützen vermag, wodurch das erste antibakterielle Serum bekannt wurde. Behring und Kitasato[1]) fanden darauf (1890), dass das Serum von Tieren, die gegen Diphtherie- oder Tetanustoxin immunisiert sind, gleichzeitig preventiv, antitoxisch und heilend gegenüber dem betr. Gifte wirkt, eine Entdeckung, deren Tragweite allgemein bekannt ist.

Wir werden uns nun im Folgenden zunächst mit den antibakteriellen Seris zu beschäftigen haben, sodann mit den antitoxischen Seris, darauf mit den Beziehungen dieser beiden Substanzen zu einander. Hierauf werden wir auf das sogenannte „Pfeiffer'sche Phänomen" eingehen, sowie auf die weiteren Entdeckungen, zu denen die Diskussion über jene merkwürdige Erscheinung geführt hat.

A. Antibakterielle Sera.

Mit dem Serum von Tieren, die gegen eine gewisse Anzahl von Mikroorganismen vacciniert sind (— leider ist es nicht bei allen möglich —) kann man Individuen derselben oder einer andern Tierspezies immunisieren. Der so erzeugte Schutz, der je nach der Wirksamkeit des Serums, mehr oder weniger fest ist, pflegt immer nur von kurzer Daner zu sein und verschwindet meist nach 2 oder 3 Wochen — es sei denn, dass man kolossale Dosen anwendet. Mit der Ausscheidung des betreffenden Körpers nimmt der Schutz gradweise ab.

Da diese antibakteriellen Sera in den meisten Fällen nicht baktericid sind, und nur ausnahmsweise gleichzeitig antitoxisch, so können sie überhaupt nur auf den phagocytären Apparat einwirken. Für diese Behauptung lassen sich folgende experimentelle Beweise anführen.

Inokulation des bac. pyocyaneus in das Peritoneum eines mittelst Serum immunisierten Meerschweinchens (Gheorghiewsky)[2]). Der Verlauf der Infektion ist genau wie bei einem mittelst Bazillen vaccinierten Meerschweinchen. Auch. kann man „*in vitro*" wiederholen, was sich „*in vivo*" zuträgt. Wenn man nämlich Pyocyaneusbazillen mit Antipyocyaneusserum unter Zufügung von Leuko-

---

1) Deutsche medizin. Wochenschrift. 1890. p. 1113.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899. p. 298ff.

cyten eines frischen Meerschweinchens mischt, so werden die letzteren durch die Antikörper dazu angeregt, die Bazillen gierig zu verschlingen und sie innerhalb ihres Protoplasmas in Granula zu verwandeln.

Einimpfung von Streptokokken und Antistreptokokkenserum in das Peritoneum eines „vorbereiteten“ Meerschweinchens (Bordet)[1]. Man muss hierbei das Meerschweinchen durch Einspritzung von Bouillon 24 Stunden vor der eigentlichen Infektion vorbereiten, weil sonst die Streptokokken lebensgefährlich virulent sind. Tötliche Dosis. — Hierbei tritt rasche Phagocytose auf, und das Tier ist schnell wieder hergestellt. — Mehrfach tötliche Dosis. Je nach der Grösse derselben stirbt das Tier daran oder kommt davon. Im ersteren Falle tritt die Phagocytose spät und unvollständig auf, meist erst nach 22 Stunden, und dann noch unvollständig. Die Leukocyten erscheinen zwar infolge der Vorbereitung mittelst Bouilloninjektion sehr zahlreich, werden aber zu einer vollständigen Aufnahme und Vernichtung sämtlicher vorhandenen Bakterien nicht genügend angereizt. Nach 28 Stunden ist das Exsudat sehr zellreich, rahmig-eitrig und steht in einem charakteristischen Kontraste zur Apathie des übrigen Körpers. Die uninukleären Zellen sind zwar etwas energischer als die multinukleären, aber doch nicht genügend, um das Tier zu retten. Nach 34 Stunden fangen die Streptokokken, die sich mit Kapseln umgeben, an sich zu vermehren und dringen dann bald massenhaft in den übrigen Körper ein. — Im zweiten Falle nimmt die Zahl der Leukocyten etwa bis zur 20. Stunde zu, ohne dass eine nennenswerte Phagocytose stattfindet. Dann aber setzt dieselbe ziemlich plötzlich und energisch ein, sodass es zu einer Art von phagocytärer Krise kommt: das Tierchen kommt davon, falls es nicht nachträglich noch einem Rückfalle unterliegt. —

Einimpfung von Milzbrandbazillen ins Peritoneum eines mittelst Serum immunisierten Kaninchens (Marchoux)[2]. Hierbei muss man das gegen Milzbrand schützende Serum 24 Stunden vorher ins Peritoneum einspritzen, und dann erst die sporenfreie Bakterienemulsion. Schon nach 10 Minuten sind alle Bazillen verschlungen, und

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XI. 1897.
2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. IX. 1895.

nach 24 Stunden ist die Leibeshöhle bereits steril. Will man zur Infektion Milzbrandblut benutzen, so muss man ganz bedeutend mehr Serum vorher einspritzen, als wenn man Kulturen zur Infektion verwendet, denn die Anwesenheit der kleinen Blutgerinnsel hindert sehr die Phagocytose. Um sich von der Richtigkeit dieser Erklärung zu überzeugen, braucht man nur die Bazillen in eine Ekchymose hinein zu inokulieren: Das Kaninchen geht sicher daran zu Grunde. — Das Serum vermag nicht gegen die Sporeninfektion zu schützen, da die Sporen der intracellulären Verdauung einen so enormen Widerstand entgegensetzen, dass es unmöglich ist, die Leukocyten hierzu genügend anzustacheln.

Diese Beispiele machen uns klar, warum Metschnikoff die antibakteriellen Sera (sowie die antitoxischen und alle vaccinierend wirkenden, nicht spezifischen Substanzen) mit dem Namen „Stimuline" bezeichnet hat. Man braucht eben nur alle Phasen des Kampfes zwischen Bakterien und Körperzellen eingehend genug zu verfolgen, um sich von der Richtigkeit der durch jenes Wort angedeuteten Interpretation zu überzeugen.

Ob die Bezeichnung „spezifisch" für diese Sera ganz richtig ist, darf bezweifelt werden. Wirken ja doch manchmal ganz beliebige Sera und recht verschiedenartige, andere Körper in unglaublich kleinen Dosen ebenso gut schützend — und zwar in Mengen, die nicht grösser sind als die, in welchen man jene Antikörper anwendet. Ausserdem wirken die verschiedenen Stimuline, mögen sie nun spezifisch oder nicht spezifisch sein, immer in derselben Weise.

Man kann oft den durch die soeben besprochen Sera erzeugten Schutz überwinden, wenn man sehr grosse Dosen von Virus anwendet, wobei man die jeweilige Virulenz des Mikroorganismus und die Energie des betreffenden Serums zu berücksichtigen hat. Der durch diese Sera erzeugte Grad von Immunität ist überhaupt meist schwächer als der durch Vaccination mit Mikroorganismen erreichte. Deshalb konnte Marchoux[1]) auch leicht diese Art von Milzbrandimmunität dadurch brechen, dass er den Milzbrandbazillen verschiedene andere Bakterien oder Toxine associierte — während die gleichen Mittel sich als unwirksam erwiesen gegen die nach der Pasteur'schen Methode erzeugte Milzbrandfestigkeit; und

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. IX. 1895.

die letztere hält auch Stand gegen Inokulation von virulentem Blute oder von Sporen.

B. Antitoxische Sera.

Das Blut von Tieren, die gegen animalische, vegetabilische oder bakterielle Toxine, sowie gegen gewisse Gifte vacciniert und besonders übervacciniert sind, hat folgende drei Eigenschaften. Wenn man es vor dem Toxin einspritzt, so schützt es dagegen — ebenso, wenn man es gleichzeitig mit dem Toxin injiziert — wenn es endlich nach dem Toxin injiziert wird, so vermag es auch zu heilen, vorausgesetzt, dass die Intoxikation noch nicht zu weit vorangeschritten ist. Die wunderbaren Resultate der Serumtherapie von Behring und Roux sind ja allbekannt. Kann doch das Antitetanusserum bei intracerebraler Anwendung einen ausgesprochenen Tetanus heilen (Roux und Borrel)[1]! Wir können indessen hierauf nicht weiter eingehen, da dies bereits zur Therapie gehört.

Bezüglich der Wirkungsweise der Antitoxine meinte Behring zunächst, dass sie die Bakteriengifte einfach neutralisierten. Demgegenüber machte Buchner[2]) darauf aufmerksam, dass eine Mischung von Tetanustoxin und -Antitoxin, die für Mäuse unschädlich ist, noch ein Meerschweinchen töten kann, und er schloss daraus, dass Gift und Gegengift in der Mischung einfach nebeneinander existieren müssen, ohne irgend welche Verbindung miteinander einzugehen. Behring[3]) erklärte jenen Fall indessen so, dass es sich dabei um einen Überschuss von Toxin handeln müsse, der für die Maus ungefährlich, für das Meerschweinchen aber tötlich sei. Roux[4]) konstatierte nun, dass eine neutralisierte Mischung, die von gesunden Meerschweinchen vertragenwird, geschwächte Tiere noch tötet. Darauf entgegnete Behring wiederum, dass der Überschuss von nicht gesättigtem Toxin auch in diesem Falle den Tod der geschwächten Tiere nach sich ziehe, deren Zellen eben überempfindlich seien. Roux

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XII. 1898. p. 225—239.

2) Münchener medizin. Wochenschrift. 1893. No. 23 u. 24. — Berliner klinische Wochenschrift. 1894. No. 4.

3) Behring, Infektion und Desinfektion. Leipzig 1894. p. 248.

4) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VIII. 1894. p. 726ff.

und Calmette[1]) erhitzten darauf eine sogenannte „neutralisierte“ Mischung von Schlangengift und -Gegengift (d. h. dem dagegen antitoxischen Serum) auf 68°, wobei das Gegengift zerstört wurde, das Gift aber wirksam blieb. In derselben Weise erhitzte Wassermann[2]) eine Mischung von Pyocyaneustoxin und -Antitoxin auf 100°: dabei wurde letzteres zerstört, ersteres aber nur abgeschwächt. Behring freilich glaubt, dass es sich dabei nur um eine infolge der Wärmewirkung eintretende Abspaltung des einen Teiles der Verbindung handeln könne.

Um darüber zu einer Entscheidung zu kommen, ob die Antitoxine direkt auf die Toxine wirken, oder ob sie zunächst auf den tierischen Körper einwirken, muss man noch einige andere Ueberlegungen veranstalten. Zunächst ist zu bemerken, dass gewisse nicht spezifische Substanzen (s. o. S. 224 u. 225) sich durchaus wie typische Antitoxine verhalten können. Andererseits schützt Antitetanusserum gegen Schlangengift, ebenso wie dies das Serum von Kaninchen thut, die gegen Rabies immunisiert sind, obwohl letzteres frische Kaninchen nicht gegen Rabiesinfektion zu schützen vermag. Wenn nun aber derartige nicht spezifische Körper in gewissen Fällen eine Schutzwirkung ausüben, so können sie das offenbar nur thun, weil sie auf den Organismus wirken. Da liegt es denn doch sehr nahe, anzunehmen, dass auch die spezifischen Gegengifte nichts weiter sind, als leukocytäre Stimuline. Eine solche Anschauungsweise wird ausserdem durch folgende Thatsachen gestützt.

Calmette's Versuche über Abrin[3]). Hierbei wurde Abrin mit Tierkohle zusammen in physiologischer Kochsalzlösung emulsioniert. Wenn man nun diese Mischung in das Peritoneum von Meerschweinchen einspritzt, die entweder 24 Stunden vorher durch Injektion von Antiabrinserum immunisiert oder in der üblichen Weise durch Bouillon-Einspritzung „vorbereitet“ worden sind, so werden die Körner jener Emulsion sofort von den Phagocyten verschlungen. Und zwar bemisst sich die Widerstandskraft des Tierkörpers gegen das so sichtbar gemachte Toxin durchaus nach dem Grade der eintretenden Phagocytose.

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. IX. 1895. p. 250 u. 251.

2) Zeitschrift für Hygiene. Bd. XXII. 1896. p. 311 ff

3) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. X. 1896. p. 698 ff.

Versuche Besredka's[1]) über das Diphtherin. Die durch Serum gegen die betr. Intoxikationen geschützten Tiere zeigen eine Polykaryocytose, die eine gewisse Zeit anhält; wenn sie fehlt, so ergiebt dies eine absolut infauste Prognose. Genau so verhält es sich übrigens auch bei den mittelst Serum behandelten Diphtherieerkrankten.

Untersuchungen von Besredka[2]) über arsenige Säure. Die Kaninchen, die man allmählich an die tötliche Dosis dieses Giftes gewöhnt hat, liefern nach 6—8 Tagen ein Serum, das sowohl präventiv, wie antitoxisch ist (— als Heilmittel ist es freilich unbrauchbar —). Da nun auch dieses Serum eine starke Hyperleukocytose hervorruft, so ist wohl klar, dass es überhaupt nur durch Beeinflussung des phagocytären Apparates wirksam ist, also dadurch, dass es die Widerstandskraft der Leukocyten erhöht.

Wir wollen nicht a priori die Existenz von wirklichen Gegengiften, — Antidotis im eigentlichen Sinne des Wortes — leugnen. Indessen passt das einzige bisher bekannt gewordene Beispiel einer wirklichen Neutralisation, nämlich die Wirkung des unterschwefligsauren Natrons auf die normalen Dinitrile (Lang, Heymans und Masoin) schlechterdings nicht hierher, denn es handelt sich dabei um eine nicht spezifische Immunität, und der Fall lässt sich nicht mit der Wirkung der Antitoxine auf die Leukocyten vergleichen.

C. Beziehungen zwischen der antitoxischen und der antibakteriellen durch Serum erzeugten Immunität.

Die antibakteriellen Sera sind gewöhnlich nicht antitoxisch, wie die Versuche Metschnikoff's[3]) mit Hogcholera-Bazillen, Sanarelli's[4]) mit vibrio Metschnikovii, Issaëff's[5]) mit dem Pneumokokkus und von Pfeiffer und Wassermann[6]) mit Choleravibrionen beweisen. Eine Ausnahme macht in dieser Hinsicht das Antipestserum (Roux)[7]). Da

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XII. 1898. p. 305ff.
2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899.
3) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VI. 1892. p. 294—296.
4) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VII. 1893. p. 235 u. 236.
5) Annales de l'Institut Pasteur. Bd VII. 1893. p. 265—268.
6) Zeitschrift für Hygiene. Bd. XIV. 1893.
7) La semaine médicale. 1897. p. 27.

sie also nicht antitoxisch sind, so haben sie auch als Heilmittel gar keinen oder nur geringen Wert. Vielleicht huldigt man indessen in dieser Hinsicht noch einem zu starken Pessimismus, denn mit dem Antistreptokokkenserum kann man z. B. ganz gut beim Pferde Anasarka heilen. Die antibakteriellen Sera sind mitunter weniger präventiv als die entsprechenden antitoxischen (z. B. bei Choleravibrionen und beim bac. pyocyaneus.)

Die antitoxischen Sera dagegen sind immer gleichzeitig präventiv, antitoxisch und von therapeutischem Werte gegenüber den betreffenden Toxinen und Mikroorganismen (Metschnikoff, Roux und Salimbeni[1]) — Wassermann[2]).

D. Das „Pfeiffer'sche Phänomen".

Wenn man eine Emulsion von Choleravibrionen in das Peritoneum eines überimmunisierten Meerschweinchens inokuliert, so werden, wie Pfeiffer[3]) nachgewiesen hat, zunächst die Vibrionen immobilisiert, verwandeln sich dann in Granula und lösen sich allmählich auf, ohne dass dabei die Phagocyten in sichtbarer Weise in Thätigkeit treten. Es findet also dabei eine rein extracelluläre Zerstörung der Mikroorganismen statt. (Fig. 31).

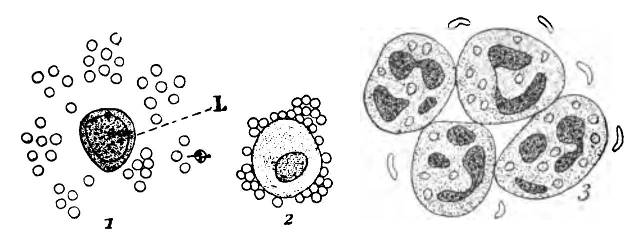


Fig. 31. — 1. Choleravibrionen werden im Peritoneum eines überimmunisierten Meerschweinchen extracellulär in kleine Granula verwandelt. (L. = Lymphocyt.) — 2. Anhäufung der Granula um ein weisses Blutkörperchen herum. — 3. Die Vibrionen werden intracellulär, innerhalb von multinukleären Leukocyten im Peritonealexsudate eines überimmunisierten und durch Bouilloneinspritzung „vorbereiteten" Meerschweinchens in kleine Granula verwandelt. Die Zerstörung der Vibrionen findet nur durch Phagocytose statt. Die nicht verschluckten Organismen bewahren ihre Kommaform. (Nach Metschnikoff.)

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. X. 1896. p. 268—278.
2) Zeitschrift für Hygiene u. Inf. Bd. XXII. 1896.
3) Zeitschrift für Hygiene u. Inf. Bd. XVIII. 1894.

Wenn man dieselbe Emulsion, mit Anticholeraserum gemischt, in das Peritoneum von frischen Meerschweinchen einspritzt, so sieht man dieselben mikroskopischen Bilder, aber die immobilisierten Vibrionen vereinigen sich auch zuweilen in Häufchen.

J. Bordet[1]) wies nach, dass man das Pfeiffer'sche Phänomen auch *in vitro* wiederholen kann, womit eine Reihe von Untersuchungen über antibakterielle, anticelluläre, antihumorale und antidiastatische Sera eröffnet wurde. Hierauf wollen wir jetzt eingehen.

1. Die „Pfeiffer'sche Reaktion".

a) Das baktericide Phänomen.

Dasselbe besteht also in der Umwandlung der Vibrionen in Granula, wobei eine spätere völlige Auflösung derselben zweifelhaft bleibt. Das Choleraserum ist daher nicht nur präventiv, sondern auch stark baktericid, und zwar in specifischer Weise. Die folgenden Versuche von Bordet und Cantacuzène werden die Erscheinung veranschaulichen.

Versuche *in vitro*. — Frisches, mit Vibrionen vermischtes Serum verwandelt dieselben in Granula und lässt dieselben zusammenkleben. Wenn das betr. Serum aber alt ist oder $1/_2$ h auf 55^0 erhitzt wurde, so verändert es nicht mehr die Form der Vibrionen, lässt sie aber immer noch sich zusammenballen. Setzt man endlich zu Serum von der letzteren Beschaffenheit ein bischen von einem beliebigen andern frischen Serum zu, so bekommt es dadurch wieder die frühere auflösende Wirkung.

Das Choleraserum muss also 3 verschiedene Substanzen enthalten: 1. die agglutinierende Substanz, die wir zunächst ausser Betracht lassen wollen; 2. die normale baktericide Substanz, wovon oben die Rede war; 3. die präventive Substanz. Diese letztere, die gegen eine Temperatur von 70^0 beständig ist[2]), besitzt also die merkwürdige Eigenschaft, die normalen Alexine in spezifische zu verwandeln. Um die Pfeiffer'sche baktericide Reaktion zu erhalten, sind beide Substanzen (ad 2 und ad 3) nötig. Das für sich isolierte Alexin ist recht wenig wirksam, und in altem oder erhitztem

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. IX. 1895. p. 480ff.

2) Fränkel und Sobernheim, Hygienische Rundschau. 1894. No. 3 u. 4.

Choleraserum können sich die Vibrionen sehr wohl entwickeln. Die Mischung von beiden Substanzen aber ruft die Pfeiffer'sche Reaktion hervor. J. Bordet nimmt an, dass die präventive Substanz die Vibrionen gegen die Wirkung der normalen Lysine empfindlicher macht.[1])

Versuche *in vivo.* Wenn man Choleraserum, einerlei ob frisch oder alt oder erhitzt, mit Vibrionen mischt, und die Mischung dann ins Peritoneum eines frischen Meerschweinchens einspritzt, so tritt immer das typische Pfeiffer'sche Phänomen ein. Wir zitieren einige Versuche von Cantacuzène.

Einspritzung eines Gemisches von Serum und Vibrionen. Die meisten Bakterien wandeln sich in Granula um. Die Mehrzahl der Polykaryocyten verändert sich dabei und umgibt sich mit einer glasig-schleimigen Hülle; alle Vibrionen, die im Bereiche dieses Hofes liegen, sind von kugeliger Gestalt (cf. Fig. 31). Eine halbe Stunde später findet man eine viel grössere Anzahl von Mikrophagen vor, und diese beginnen die Granula zu verschlucken, sodass nach 2 Stunden nur noch wenig freie Granula nachzuweisen sind. Mitunter verschwinden dieselben anscheinend sehr rasch, weshalb Pfeiffer auch eine rasche Auflösung derselben annahm. Wahrscheinlich findet aber eine solche Auflösung nur in sehr beschränktem Masse statt, denn man kann dann noch immer augenscheinlich erschöpfte Vibrionen-Granula an den Wänden des Peritoneums anhaftend entdecken. Dort werden sie von den Leukocyten verschlungen, und nach 30 Stunden ist das ganze Peritoneum steril.

Einspritzung des Serums 3 Stunden nach derjenigen der Vibrionen. Hierbei geht das Tier immer zugrunde. Vor der Seruminjektion sieht man weder Leukocytose nach Phagocytose. Kurz nach der Injektion aber bekommen die Polykaryocyten den oben erwähnten schleimigen Hof, und die Vibrionen nehmen dann sphärische Gestalt an. Eine Stunde später kann man sowohl Leukocytose wie Phagocytose beobachten, und nach einer weiteren Stunde sind alle Vibrionen verschluckt. Wenn das Tier nach 12—15 Stunden stirbt, ist die Phagocytose, bei Eintritt des Todes, immer beendet. Stirbt dagegen das Tier erst nach 24—30 Stunden, so haben eine grosse Anzahl der intracellulären

1) Er giebt ihr daher den charakteristischen Namen „Sensibilisatrice“.

Granula wieder ausgekeimt — eine Thatsache, durch die gleichzeitig schlagend bewiesen wird, dass sie in lebensfähigem Zustande verschluckt worden waren.

Einspritzung einer Mischung von Serum und Vibrionen in narkotisierte Tiere. Hierbei sterben ungefähr $^4/_5$ der Tiere, freilich mit beträchtlicher Verzögerung. Wenn der Tod nach 20 Stunden eintritt, so war vorher die Verwandlung der Vibrionen in Granula sehr verzögert, die Körner verschwinden auch langsam. Es bleiben aber dabei immer lebensfähige Vibrionen zurück, die später das Tier infizieren. Tritt dagegen der Tod erst nach 70 Stunden ein, so wurden die Granula schon 7 Stunden nach der Infektion verschlungen; es blieben aber auch Kommaformen zurück, die allmählich an Zahl zugenommen haben. Nach und nach erholen sich die Leukocyten von ihrer Erschlaffung, und um die 40. Stunde herum fangen sie an die vorhandenen Vibrionen aufzufangen. Aber es ist zu spät, und das Meerschweinchen geht zugrunde.

Kritik der Pfeiffer'schen Theorie. Pfeiffer erklärt das von ihm entdeckte Phänomen auf folgende Weise. Das Choleraserum enthält spezifische, weder bakterícide noch antitoxische Antikörper, die unter dem Einflusse der Vaccination gebildet werden und ihrerseits imstande sind, aktive baktericide Körper zu erzeugen. Diese letzteren dokumentieren sich durch die extracelluläre Zerstörung der inokulierten Mikroorganismen. Unter Berücksichtigung aller bekannt gewordenen Thatsachen bekennt sich der deutsche Gelehrte zu der Ansicht, dass die Phagocytose durchaus nicht das einzige Verteidigungsmittel des Organismus sei.

Metschnikoff[1]) und seine Schüler[1]) sind durch ihre Untersuchungen in die Erkenntnis des Wesens der Pfeiffer'schen Reaktion weiter eingedrungen und haben dabei den wahren Wert der gefundenen Thatsachen festgestellt. Danach enthalten bei den aktiv d. h. durch Vibrioneninjektion geschützten Kaninchen die Leukocyten die beiden Substanzen: sowohl die normale baktericide, als auch die

1) E. Metschnikoff, Sur la destruction extracellulaire des bactéries dans l'organisme. Annales de l'Institut Pasteur. Bd. IX. 1895. p. 433—461. — J. Bordet, Les leucocytes et les propriétés actives du sérum chez les vaccinés. Ibid. Bd. IX. 1895. p. 488—504. — E. Metschnikoff, Immunität. Handbuch der Hygiene, herausgeg. von Th. Weil. Bd. IX. 1. Jena, Fischer. 1897. p. 30—31.

präventive Substanz, während sie bei frischen Tieren natürlich nur die nicht spezifischen Buchner'schen Alexine enthalten. Andererseits weiss man, dass die Einspritzung von verschiedenen Flüssigkeiten und Emulsionen die Phagolyse der Leukocyten des Peritoneums hervorruft. Mit Hülfe dieser Thatsachen lässt sich das Pfeiffer'sche Phänomen auf ungezwungene Weise folgendermassen erlkären.

Wir wollen also einmal bei einem überimmunisierten Tiere, dessen Leukocyten viel präventive Substanz enthalten müssen, Vibrionen einspritzen. Die dadurch eintretende Phagolyse veranlasst, dass die baktericiden und präventiven Körper in Lösung gehen, und die gleichzeitige Anwesenheit beider Körper verwandelt, wie *in vitro*, die eingespritzten Vibrionen in Granula. — Wenn man andererseits mit Choleraserum vermischte Vibrionen einem frischen Thiere einspritzt, so werden durch die eintretende Phagolyse die normalen Alexine in Freiheit gesetzt, die mit der zugleich mit den Mikroorganismen eingespritzten präventiven Substanz in Verbindung treten: die Folge ist wieder, wie *in vitro*, die Umwandlung der Vibrionen in Granula.

Die Theorie von Metschnikoff stützt sich auf zahlreiche Thatsachen. Es ist zunächst leicht nachzuweisen, dass die beiden wirksamen Substanzen in den Leukocyten ihren Sitz haben. Denn die Oedemflüssigkeit von überimmunisierten Tieren, die sozusagen frei von Leukocyten ist, wirkt garnicht auf die Vibrionen; ferner verliert das Serum derartiger Tiere all seine Wirksamkeit, wenn man vor der Entnahme eine Karminemulsion in die Venen einspritzt, wodurch eine starke Hypoleukocytose erzeugt wird. Ebenso leicht ist es, nachzuweisen, dass das Pfeiffer'sche Phänomen sozusagen nur ein Ausnahmefall ist. Wenn man z. B. die Vibrionen in Körpergegenden einspritzt, wo es nicht viel Leukocyten gibt, so kann keine nennenswerte Phagolyse eintreten: folglich bleibt auch das Pfeiffer'sche Phänomen aus. So wird man, wenn man die Vibrionen in die vordere Augenkammer oder unter die Haut einspritzt, niemals extracelluläre Zerstörung der Vibrionen zu Gesicht bekommen. Wenn man endlich die Zahl und die Widerstandskraft der peritonealen Phagocyten durch die mehrfach erwähnte Methode der „Vorbereitung“[1]) vermehrt, so findet auch dann

1) Vergl. oben S. 224 und Metschnikoff, Annales de l'Institut Pasteur. Bd. IX. 1895. p. 444—447.

das Pfeiffer'sche Phänomen nicht statt (cf. Fig. 31). Dieses Experiment beweist ausserdem noch, dass die Leukocyten weit davon entfernt sind, die von ihnen während der Vaccination gebildeten Körper etwa in die sie umgebende Flüssigkeit bei Lebzeiten abzugeben, sonst müsste ja doch, nach der Buchner'schen Hypothese, die extracelluläre Zerstörung der Vibrionen ihr Maximum gerade bei den so vorbereiteten Tieren erreichen.

Wer diese Thatsachen unbefangen abwägt, dem wird keine andere Annahme übrig bleiben, als dass die Phagocytose die wesentliche Schutzeinrichtung des Organismus darstellt. Und auch da, wo ein anderer Zerstörungsmodus vorzuliegen scheint, sind es lediglich die aus den Leukocyten stammenden Substanzen, die den Tod der eingespritzten Mikroorganismen herbeiführen.

Schliesslich machen wir noch darauf aufmerksam, dass das Pfeiffer'sche Phänomen mit Sicherheit bis jetzt nur für Vibrionen konstatiert worden ist.

b) Das Phänomen der Agglutination.

Es wurde schon erwähnt, dass das Choleraserum die Vibrionen *in vitro* und manchmal auch *in vivo* zum Aneinanderkleben bringt (sie „agglutiniert"). Die gleiche Eigenschaft ist auch noch für viele andere spezifische Sera nachgewiesen worden. Das Vermögen der Agglutination ist also viel weiter verbreitet als die baktericide Eigenschaft.

Charrin und Roger[1]) haben früher nachgewiesen, dass der bac. pyocyaneus sich in dem Serum von Tieren, die dagegen vacciniert waren, in der Form von kleinen Häufchen entwickelt. Metschnikoff[2]) und seine Schüler stellten dasselbe für den vibrio Metschnikovii, den Pneumokokkus und den Bazillus des Schweinerotlaufs fest, und von anderer Seite wird ähnliches berichtet über das Serum von Tieren, die gegen Typhoid- und Colibazillen und den bac. aërogenes geimpft sind. Auch weiss man, dass Patienten oder Tiere, die mit

---

1) Comptes rendus de la Société de biologie de Paris. 1889. p. 667.

2) Metschnikoff, Annales de l'Institut Pasteur. Bd. V. 1891. p. 465—478. (Vergl. dazu: Bd. VI. 1892. p. 295.) — Issaëff, Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VII. 1893. p. 269 u. 270 (Pneumokokkus). — Bordet, Annales de l'Institut Pasteur. Bd. IX. 1895. p. 496. (Choleravibrio). — Mesnil, Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XII. 1898. p. 488 ff. (Schweinerotlaufbazillen.)

einem der genannten oder mit andere Bakterien infiziert sind, ein agglutinierendes Serum haben. Widal[1]) hat ja darauf seine Methode der Serumdiagnostik bei Abdominaltyphoid gegründet. Es ergiebt sich daraus, dass zwischen Agglutinationsvermögen und Immunität keine notwendige Beziehung besteht.

Einzelheiten bei dem Agglutinationsphänomen. Man kann die Agglutination auf 2 verschiedene Arten demonstrieren; entweder indem man eine Bakterienemulsion mit dem betr. Serum mischt, oder indem man das Serum zu einer Bouillonkultur hinzufügt. Im ersteren Falle wird die trübe Flüssigkeit klar und die Mikroorganismen sammeln sich am Boden an; im zweiten Falle entwickelt sich die Kultur wie eine Streptokokkenkultur: die Flüssigkeit bleibt klar, und am Boden befindet sich ein flockiger Niederschlag, wobei normale Virulenz bestehen bleibt. Gewisse Mikroorganismen können nur während des Entstehens zusammenkleben, aber nicht mehr im ausgewachsenen Zustande, so z. B. der Pneumokokkus. Manche Arten agglutinieren selbst noch nach dem Tode.

Die Energie des betreffenden Serums ist von mancherlei Umständen abhängig. Mitunter gibt es für den Grad der Verdünnung ein Optimum, was Mesnil[2]) für das Serum der gegen Schweinerotlauf immunisierten Tiere nachgewiesen hat. Salimbeni[3]) hat festgestellt, dass die Luft die Agglutination begünstigt und dass das Phänomen *in vivo* fehlt. Wenn man die Vibrionen einen Tag nach der Seruminjektion einspritzt, so tritt die Agglutination nicht ein, wohl aber, wenn man eine Mischung von Serum und Vibrionen einspritzt; und sie ist um so lebhafter, je länger man die Inokulation verzögert hat. Wenn man die Vibrionen subkutan bei überimmunisierten Pferden einspritzt, und dann von Zeit zu Zeit einen Tropfen Exsudat zur Prüfung entnimmt, so muss man sich wohl hüten, die kleinsten Gefässe zu verletzen, sonst genügt die geringste Spur von extravasiertem Blute, um das Phänomen auszulösen (und die Vibrionen in Granula zu verwandeln). Die einzige

---

1) Widal, La Presse médicale. 1896. 27. Juni und 8. August. — Widal und Sicard, La Presse médicale. 1896. 30. Sept. — Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XI. 1897.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XII. 1898. p. 489ff.

3) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XI. 1897. Bd. XII. 1898.

Veränderung, welche die Vibrionen in einem übervaccinierten Tierkörper erfahren, ist die Immobilisation.

Die agglutinierende Substanz findet sich, im Gegensatz zu der präventiven, in verschiedenen Körpersäften (Serum, Milch, Urin etc.). Im Serum verträgt sie eine Temperatur von 60°, in der Milch wird sie erst bei 75—80° zerstört. (Widal)[1]).

Theoretische Vorstellungen über die Agglutination. — Nach Gruber und Durham[2]) bringen die spezifischen, agglutinierenden Substanzen die Membran der Mikroorganismen zum Quellen und erhöhen dadurch deren Empfindlichkeit gegen die Alexine. Diese Quellung ist in der That zuweilen beobachtet worden bei Choleravibrionen (Trumpp)[3]), bei Pestbazillen (Zabolotny)[4]) und bei Oidium albicans (Roger)[5]). Sie ist aber in diesen Fällen auf die Alexine, und nicht auf die Agglutinine zurückzuführen. Denn nach Erhitzung auf 55°, d. h. einer Temperatur, bei der die Alexine zerstört werden, nicht aber die Agglutinine, bringt das Serum die Mikroorganismen noch zum Zusammenkleben, ohne sonst deren äussere Form zu verändern (J. Bordet)[6]). R. Kraus[7]) hat ausserdem beobachtet, dass das Filtrat von Kulturen durch die agglutinierende Substanz einfach coaguliert wird und sich dann mit basischen Farbstoffen färbt. Dieses Coagulum von Kraus ist in zahlreichen Versuchen von Ch. Nicolle[8]) genauer untersucht worden. Danach werden bei der Coagulation, die durch die agglutinierende Substanz in der Flüssigkeit und rings um die Bakterienmembran erzeugt wird, die Mikroorganismen mechanisch mit niedergerissen. Nach J. Bordet[9])

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XI. 1897.

2) Münchener med. Wochenschr. 1896.

3) Archiv f. Hygiene. 1898. Vergl. hierzu die Bemerkungen von Kraus und Seng, Wiener klinische Wochenschrift. 1899. No. 1.

4) Archives des sciences biologiques de St. Pétersbourg. Bd. VIII. No. 1. p. 51—91 (?).

5) Revue générale des sciences. 1896.

6) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899. (Mécanisme de l'agglutination.) p. 234.

7) Protokoll der K.K. Gesellschaft der Aerzte in Wien, Sitzung v. 30. April 1897. — cf. Wiener klinische Wochenschrift. 1897. No. 32. p. 736.

8) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XII. 1898. p. 161ff.

9) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899. p. 225ff.

muss man überhaupt die eigentliche Agglutination von dem Kraus'schen Phänomen trennen. Von letzterem soll später noch die Rede sein; das erstere erklärt sich nach diesem Autor so, dass die Agglutinine die molekulare Adhäsion der Mikroorganismen verändern, jenachdem der Salzgehalt der Flüssigkeit dazu passt, ein Faktor, auf dessen Bedeutung für das Zustandekommen von Coagulation und diastatischer Wirkung Duclaux[1]) oft aufmerksam gemacht hat. So tritt z. B., um einige Experimente von Bordet anzuführen, bei Zusatz von Choleraserum zu einer Emulsion von Vibrionen in physiologischer Kochsalzlösung das Phänomen ein. Nun centrifugiert man die Flüssigkeit, dekantiert, verdünnt den Bodensatz mit etwas Wasser und teilt ihn in 2 Teile. Der eine Teil wird mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt (A), der andere mit destilliertem Wasser (B). Wenn man jetzt wieder centrifugiert, so tritt die Präcipitation in (A) schneller ein als in (B). Wiederholt man nun mit den so erhaltenen Niederschlägen $(A)^1$ und $(B)^1$ die ganze Operation, so erhält man mit $(A)^1$ einen Niederschlag, nicht aber mit $(B)^1$. Setzt man aber jetzt zu $(B)^1$ 0,7 pCt. Kochsalz, so tritt die Agglutination wieder auf. Es folgt daraus, dass man die Agglutinine zwar für coagulierende Diastasen halten, sie aber wohl unterscheiden muss von anderen „Coagulinen", von denen weiterhin noch die Rede sein wird.

Spontanes Auftreten von Agglutination in Bakterienkulturen muss wohl darauf zurückzuführen sein, dass die Mikroorganismen selbst im Laufe der Entwickelung Agglutinine ausscheiden (Charles Nicolle)[2]). Malvoz[3]) hat nachgewiesen, dass die Kulturflüssigkeit der ersten Milzbrandvaccine abgeschwächte Milzbrandbazillen zusammenkleben lässt.

c) Allgemeine Eigenschaften der spezifischen Lysine und Agglutinine.

Man findet diese Substanzen im Körper von Tieren, denen man lebende oder tote Mikroorganismen oder auch Toxine eingespritzt hat. Wenn man Choleravibrionen und Typhoidbazillen bei ein und demselben Tiere einspritzt, so erhält man die jenen beiden Bakterien entsprechenden Antikörper.

---

1) Duclaux, Traité de Microbiologie. T. II. p. 704—718.
2) Compt. rend. de la Société de Biolog. Séance du 12. Nov. 1898.
3) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899. p. 630—636.

Wie die normalen Lysine und Agglutinine, so schlagen sich auch die spezifischen Lysine und Agglutinine auf den dagegen empfindlichen Mikroorganismen nieder. Die betr. Bakterien können sich übrigens daran gewöhnen. Denn Ransom und Kitashima[1]) konnten feststellen, dass Choleravibrionen, die durch wiederholte Aussaat in Choleraserum an die Agglutinine gewöhnt waren, sowohl *in vivo* wie *in vitro* weniger davon beeinflusst wurden. — Man kann dem Blutserum eines frischen Tieres gleichzeitig die bakterieide und die agglutinierende Fähigkeit auch dadurch verleihen, dass man ein entsprechendes Serum in einer seiner Blutmenge entsprechenden Quantität einspritzt.

Spezifisch sind diese Sera im eigentlichen Sinne des Wortes nicht. Denn auch verschiedene chemische Körper bringen den Typhoidbazillus zum Zusammenkleben und verwandeln ihn in Granula, wie z. B. Sublimat, Pikrinsäure, Safranin, und wenn man die letztere Substanz einem Kaninchin intravenös injiziert, so behält das Tier jene Eigenschaft so lange, bis die letzte Spur von Safranin ausgeschieden ist (Sabrazès und Brengues). Ähnlich wirken andere Substanzen auf die Vibrionen ein. Normales menschliches Blutserum agglutiniert die erste Milzbrandvaccine (Lambotte und Maréchal)[2]). Wie wir bereits erwähnten, wirkt normales Pferdeserum ebenso auf die Vibrionen: auch in diesem Falle spielen die Salze eine wesentliche Rolle (Bordet)[3]).

Eine bestimmte Beziehung zwischen dem Agglutinationsvermögen und den präventiven Eigenschaften eines Serums ist bis jetzt noch nicht nachgewiesen. Nach Einspritzung grosser Mengen von Typhoidkulturen wird Hundeserum zwar stark agglutinierend, hat dann aber gar keine schützenden Eigenschaften (Fränkel und Otto)[4]). Ebenso wenig kennt man eine Beziehung zwischen Agglutination und Immunität. Das Serum vom Typhoidkranken wirkt am meisten agglutinierend während der Krankheit; schon in der ersten Woche der Rekonvaleszeenz nimmt diese Eigenschaft ab. Die Widal'sche Reaktion gehört also in das Stadium der Infection, und nicht in dasjenige der Immunität; dasselbe gilt

1) Deutsche medizin. Wochenschrift. 1898. p. 295.
2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899.
3) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899.
4) Münchener mediz. Wochenschrift. 1897. No. 39.

für das Serum von Cholerakranken, von Pestkranken, sowie für das Serum von Tieren, die mit den verschiedensten Bakterien infiziert sind. Nicht dadurch also bekommen die Tiere Immunität, dass sie ein agglutinierendes Serum erlangt haben, sondern erst nach Superinfektion erlangen sie dauernde Widerstandsfähigkeit.

Endlich hat jene Erscheinung auch mit dem baktericiden Vermögen nichts zu thun. Denn wenn man z. B. einen Hund mit der ersten Milzbrandvaccine behandelt, so lässt sein Serum die Bazillen nachher stark zusammenkleben, beeinflusst aber im Uebrigen weder deren Form noch ihre Lebensfähigkeit (Gengou)[1].

2. Lysine und Agglutinine der roten Blutkörperchen.

Wir müssen nunmehr auf die grosse Anzahl von Arbeiten eingehen, die durch die Entdeckung und Interpretation des Pfeiffer'schen Phänomens hervorgerufen wurden.

Wenn man die Tiere gegen die Vibrionen immunisiert, so entsteht bei ihnen, wie wir bereits wissen, die präventive Substanz, welche die Vibrionen gegen die normalen Alexine empfindlich macht, sowie die agglutinirende Substanz, also Körper, die beide auf die Choleravibrionen einwirken. Genau in derselben Weise bilden sich bei Tieren, die mit Erythrocyten einer anderen Spezies behandelt werden, spezifische Antikörper aus, die in ähnlicher Weise auf die Erythrocyten jener Tierart einwirken. Zwei Beispiele sollen dies deutlicher machen.

Eigenschaften des Serums von Meerschweinchen, die mit Kaninchenblut behandelt worden sind (Bordet)[2]. Ein solches Serum agglutiniert zunächst die Erythrocyten von frischen Kaninchen, und löst sie dann auf; daher genügen 2 ccm von diesem Serum, um ein Kaninchen intravenös zu töten. Wenn man jenes Serum eine halbe Stunde auf 55° erhitzt, so bringt es die Blutkörperchen zwar noch zum Zusammenkleben, aber es löst sie nicht mehr auf. Fügt man zu diesem erhitzten Serum wieder frisches Serum von Kaninchen oder Meerschweinchen hinzu, so vermag es wieder sowohl zu agglutinieren als auch aufzulösen. — Die Ödemflüssigkeit von behandelten Meerschweinchen

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899. p. 642ff.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XII. 1898. p. 688ff.

ist wirkungslos. — Die agglutinirende Substanz schlägt sich auch in diesem Falle auf den Erythrocyten nieder (wird davon „fixiert"). Wenn man das erhitzte Serum auf die roten Blutzellen einwirken lässt und die betreffende Flüssigkeit dann zentrifugiert und dekantirt, so ist die so erhaltene klare Flüssigkeit nicht mehr imstande, neue rote Blutzellen zu agglutiniren. Wenn man eine Mischung von jenem Serum mit roten Blutkörperchen ins Peritoneum eines frischen Meerschweinchens einspritzt, so erfolgt Auflösung *in vivo*. Spritzt man die Blutkörperchen für sich allein in das Peritoneum eines Meerschweinchens, das mit der betreffenden Blutart vorbehandelt wurde, so werden jene ebenfalls aufgelöst. Unter der Haut dagegen geht die Zerstörung nur sehr langsam vor sich.

Ganz dasselbe kann man an dem Serum von Kaninchen beobachten, die man mit Hühnerblut vorbehandelt hat (Bordet).

Eigenschaften des Serums von Meerschweinchen, die mit Gänseblut behandelt wurden (Metschnikoff)[1]. Die Erscheinungen sind auch hierbei dieselben wie vorher, nur wird hierbei weder *in vitro* noch *in vivo* der Kern der Erythrocyten der Gans aufgelöst. Genau so verhalten sich die Erythrocyten des Huhnes gegenüber dem Serum von Kaninchen, die mit Hühnerblut vorbehandelt wurden.

Spritzt man in das Peritoneum eines mit dem betreffenden Blute vorbehandelten Meerschweinchens mit CO_2 gesättigtes Gänseblut, so entsteht eine starke Leukocytose. Die Vogelblutkörperchen werden dabei zwar agglutiniert, aber die meisten entrinnen doch der extracellulären Vernichtung. Spritzt man das Gänseblut in das Peritoneum eines ebenso behandelten, dann aber noch in der bekannten Weise (durch Bouilloneinspritzung) vorbereiteten Kaninchens, so wird auch auf diese Weise die extracelluläre Auflösung der Blutkörperchen herabgesetzt, aber man kann sie hierbei nicht, wie in dem entsprechenden Falle bei Vibrionen, auf Null herabdrücken. Wenn man endlich Gänseblut unter die Haut injizirt, so beobachtet man nur Phagocytose, ohne jegliche extracelluläre Zerstörung der Erythrocyten.

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899. p. 748 ff.

3. Die den vorerwähnten Lysinen und Agglutininen entsprechenden Gegenkörper.

Wenn man die präventive und agglutinierende Substanz des Choleraserums als „künstliche Toxine“ für die Vibrionen bezeichnen will, so darf man die Lysine und Agglutinine dieser Serumart als künstliche Toxine für die Erythrocyten ansehen. In der That unterscheiden sich die letzteren in keiner Hinsicht von den natürlichen Blutgiften (d. h. den die Erythrocyten auflösenden Toxinen).

Da man für die natürlichen Blutgifte bereits Sera hat gewinnen können, die ihre Wirkung auf die Erythrocyten neutralisiren, so kann man zweifellos ebenso auch Gegenkörper für jene künstlichen Hämatolysine und -Agglutinine gewinnen.

Wie bereits erwähnt, agglutiniert das Serum des Huhnes die Erythrocyten des Kaninchens. Behandelt man aber Kaninchen mit Hühnerblut, so ist das von ihnen gewonnene Serum, wenn auch nur in mässigem Grade, ein Schutzmittel für die Erythrocyten von frischen Kaninchen gegen jenes Toxin (Bordet)[1].

Noch viel merkwürdigere Eigenschaften findet man beim Aalserum, worüber zahlreiche Untersuchungen vorliegen (Mosso[2]), Calmette[3]), Phisalix, Hericourt und Richet[4]), Camus und Gley[5]), Kossel[6]), Wehrmann[7]), Tschistowitsch)[8]). Dieses Serum besitzt die folgenden 3 Eigenschaften: es vergiftet Meerschweinchen und Kaninchen, agglutiniert ihre Erythrocyten und löst sie schliesslich auf. Der Hund ist dagegen sehr empfindlich, der Igel recht widerstands-

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899.

2) Citiert bei Calmette, Annales de l'Institut Pasteur. Bd. IX. 1895. p. 234.

3) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. IX. 1895.

4) La Semaine Médicale. 1897.

5) Comptes rendus de la Société de biologie. 29. janv. 1895. — Comptes rendus de l'Acad. des scs. T. CXXVI. 31. janv. 1898. — T. CXXVII. 8 août 1898. — Archiv. internat. de pharmacodynamie V. 1898. p. 247—305. — Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899. p. 779ff.

6) Berliner klin. Wochenschrift. 1898. No. 7.

7) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XI. 1897.

8) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899. p. 406.

fähig und das Huhn refraktär. Wenn man es einem Kaninchin intravenös injiziert, so tritt Hämoglobinurie ein. Bringt man Erythrocyten vom Meerschweinchen oder Kaninchen ins Peritoneum eines Aales, so werden sie darin rasch zerstört; diejenige des Igels aber werden nicht davon verändert, weder *in vivo* noch *in vitro*.

Nach Erhitzung auf 55° bleibt das Serum so toxisch wie vorher, löst aber die Erythrocyten nicht mehr auf (Tschistowitsch). Nach Camus und Gley freilich wird auch die Toxicität dabei abgeschwächt, und dieselbe verschwindet nach Calmette bei 68°, nach Phisalix schon bei 58°. Aal- und Ochsengalle, die das Gift bei der Mischung damit neutralisieren, wirken sonst weder präventiv noch als Heilmittel dagegen. Andererseits besitzen Diphtherieantitoxin sowie Igelserum sowohl antitoxische als präventive Eigenschaften gegenüber dem Aalblutgift. Dagegen kann das gegen Schlangengift antitoxische Serum, das schon in mässigen Dosen gegen das Aalserum präventiv ist, in starken Dosen sowohl als Antidot wie als Heilmittel gegen dasselbe benutzt werden. Igelserum vermag die Blutkörperchen des Kaninchens nicht gegen die auflösende Wirkung des Aalserums zu schützen.

Man kann die dafür empfindlichen Tiere dagegen immunisieren, wenn man das Serum mit der nötigen Vorsicht inokuliert. Das von solchen Tieren gewonnene Serum hat wieder eine ganze Reihe von merkwürdigen Eigenschaften. Zunächst ist es antitoxisch gegen das Serum, und schützt die empfindlichen Tierspezies gegen seine agglutinierende und auflösende Wirkung. Andererseits wirkt es selbst agglutinierend und auflösend auf die Erythrocyten des Aales. Endlich koagulirt es das Aalserum, eine Erscheinung, auf die wir später noch zurückkommen werden. Die Blutkörperchen des gegen Aalserum immunisierten Kaninchens sind widerstandsfähiger gegen dasselbe, als die betreffenden rothen Blutzellen eines frischen Tieres (Kossel, doch konnten Camus und Gley dies nicht in allen Fällen bestätigen). Das Serum eines mit dem Gifte behandelten Huhnes schützt zwar gegen seine auflösende Wirkung, ist aber dagegen nicht antitoxisch.

Unsere Kenntnisse dieser merkwürdigen Formen von Immunität sind jüngst noch vermehrt worden durch weitere Studien über die natürlichen und künstlichen Blutgifte.

Ehrlich und Morgenroth[1]) haben nachgewiesen, dass das Serum von Ziegen, die mit den roten Blutkörperchen einer andern Ziege behandelt worden sind, die Erythrocyten von andern Ziegen auflöst (es ist also „isotoxisch“), aber nicht diejenigen der Ziege, die das Serum geliefert hat (es ist also nicht „autotoxisch“). — In schwachen Dosen steigern diese Blutgifte die Neubildung von Blutkörperchen. — Die künstlichen Toxine der verschiedenen Zellarten werden heute unter dem Namen „Cytotoxine“ zusammengefasst, und die entsprechenden Gegenkörper heissen „Anticytotoxine“.

4. Lysine und Agglutinine des Leukocyten.

Metschnikoff hat schon vor längerer Zeit darauf aufmerksam gemacht, dass bei den verschiedenen Schädigungen der lebenswichtigen „vornehmen“ d. h. hoch differenzierten Organe die Makrophagen die geschädigten Zellen resorbieren und dann als fixe Gewebselemente an ihre Stelle treten. Diese Art von Phagocytose, die bei der senilen Atrophie eine Hauptrolle spielt, tritt jedesmal dann auf, wenn die betreffenden Zellen aufhören, diejenigen Substanzen zu secernieren, welche imstande sind, die Leukocyten fern zu halten: dies ist als das Wesentliche dabei anzusehen. Die rudimentären Organe dagegen bleiben erhalten, obwohl sie unnütz sind, weil sie aus gesunden Elementen bestehen.

Fragt man nun, ob man mit Hülfe eines antileukocytären Serums die Vernichtung jener vornehmen Organe wird hintanhalten können, so hält Metschnikoff[2]) dies wohl für möglich. Es ist ihm schon gelungen, solche künstlichen Toxine, die auf die Leukocyten wirken, solche künstlichen Leukocidine zu gewinnen. Wenn man z. B. Meerschweinchen mit einer Emulsion von Rattenmilz behandelt, so erhält ihr Serum rasch die Fähigkeit, die in einem Peritonealexsudat enthaltenen Leukocyten einer Ratte zu agglutinieren und aufzulösen. Zuerst werden dabei die Monokaryocyten verändert und in helle Bläschen mit sichtbarem Kerne verwandelt; darauf degenerieren auch die Polykaryocyten, und nur die Mastzellen können etwas länger widerstehen. Dieses

---

1) Berliner klinische Wochenschrift. 1900. No. 21.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899. — Bd. XIV. 1900.

künstliche Leukocidin ist ungefährlich für die weissen Blutkörperchen von anderen Tierspezies.

Wenn man die Meerschweinchen mit einer Emulsion von Mesenterialganglien eines Kaninchens behandelt, die nur uninukleäre Zellen enthalten, so erhält man ein Serum, das auf die uni- und multinukleären Zellen des Kaninchens einwirkt. Man hat also bis jetzt noch kein Serum herstellen können, das nur für die Makrophagen (die Monokaryocyten) toxisch ist.

Die künstlichen Toxine gegen Leukocyten (die „Leukotoxine") sind jüngst von Besredka[1]) studiert worden. Nach seinen Angaben rufen dieselben, während sie in starken Dosen tötlich sind, in schwachen Dosen Leukocytose hervor. Wenn man leukotoxisches Serum in das Peritoneum eines Meerschweinchens einspritzt, so entsteht eine langsame, aber reichlich sich entwickelnde Monokaryocytose.

5. Lysine der Epithelzellen.

Das Serum von Meerschweinchen, denen man intraabdominell Wimperepithelien aus der Trachea eines Ochsen einspritzt, wird toxisch für diese Zellen. Bringt man diese Epithelien in das Peritoneum eines damit vorbehandelten Meerschweinchens, so findet die Vernichtung noch viel energischer statt als *in vitro* (v. Dungern)[2]). — Es wäre zu verversuchen, ähnlich auf die Zellen einer Neubildung einzuwirken.

6. Künstliche Toxine gegen Spermatozöen.

Bekanntlich werden die Spermatozoen des Menschen und des Stieres im Abdomen des Meerschweinchens von Makrophagen verschlungen. Infolge von dieser künstlichen Infektion erlangt das Serum eines solchen Meerschweinchens die Fähigkeit die betreffenden Spermatozoen zu immobilisieren sowohl *in vitro* als *in vivo* (Landsteiner[3]), Metschnikoff)[4]).

Wenn man einem Meerschweinchen subkutan eine Maceration von Kaninchentestikeln injiziert, so bekommt sein Se-

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIV. 1900.
2) Münchener mediz. Wochenschr. 1899. 1900.
3) Centralbl. f. Bakteriolog. Bd. XXVII. 1899. p. 357ff.
4) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899. p. 738f.

rum dadurch die Fähigkeit, die Spermatozoen des Kaninchens zu agglutinieren und zu immobilisieren, enthält also dann ein „künstliches Spermotoxin", das spezifische Eigenschaften hat. Spritzt man dieses Spermotoxin Kaninchen ein, so wird ihr Serum dadurch „antispermotoxisch", und man erhält so auf experimentellem Wege den Antikörper zu einem künstlichen Toxin. (Metschnikoff, Moxter). Auf die jüngsten, die Spermotoxine betreffenden Arbeiten können wir zwar nicht weiter eingehen, möchten aber doch nicht unerwähnt lassen, dass man bei Meerschweinchen ein „Autospermotoxin" hat gewinnen können (Metschnikoff); dass man ferner Neuro-, Nephro-, Hepato- etc. -Toxine hergestellt hat, Körper, deren Studium zwar ungemein interessant ist, aber wirklich nicht mehr in den Rahmen einer Mikrobiologie passt.

7. Coaguline.

Wir kennen schon ein Beispiel eines Coagulines, nämlich desjenigen von Kraus[1]). Wenn man nämlich die Filtrate von alten Bakterienkulturen, oder den durch hohen Druck ausgepressten Zellsaft von Bakterien mit dem Serum von Tieren mischt, die gegen die betreffenden Bakterien immunisiert sind, so entsteht in dem Serum ein Niederschlag. Andere Beispiele von Coagulinen sind die folgenden. Behandelt man ein Kaninchen mit Hühnerblut, so coaguliert sein Serum nachher dasjenige des Huhnes (und der Taube); wenn man ferner dasselbe Tier mit Aalblut behandelt, so coaguliert das betreffende Serum nachher Aalserum; ferner coaguliert das Serum eines mit Pferdeblut behandelten Kaninchens das Serum des Pferdes, das Serum eines mit Kaninchenblut behandelten Huhnes coaguliert das Kaninchenserum. — Doch gilt dies durchaus nicht für alle Fälle. Denn das Serum eines mit Kaninchenblut behandelten Meerschweinchens coaguliert durchaus nicht Kaninchenserum (Bordet[2]).

Es lässt sich bis jetzt keine bestimmte Beziehung zwischen den Coagulinen des Serums und denjenigen der geformten Elemente (den Agglutininen) nachweisen. Denn es ist bekannt, dass z. B. das Serum eines Kaninchens, das mit Hühnerblut behandelt wurde, das Serum des Huhnes coagu-

---

1) Wiener klinische Wochenschrift. 1897. No. 32. p. 736.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899. p. 242ff. p. 285.

liert, und auch dessen rothe Blutkörperchen agglutiniert, während es bei der Taube zwar das Serum coaguliert, die Erythrocyten desselben Thieres aber nicht agglutiniert. Andererseits coaguliert das Serum eines Meerschweinchens, das mit Kaninchenblut behandelt wurde, durchaus nicht das Kaninchenserum, agglutiniert aber sehr wohl dessen rote Blutzellen (Bordet).

Ein anderes merkwürdiges Beispiel von einem Coagulin ist das folgende: Wenn man Kaninchen zu wiederholten Malen pasteurisierte Milch ins Peritoneum einspritzt, so bekommt dadurch ihr Serum die Eigenschaft, die Milch zu coagulieren.

Man hat in der letzten Zeit noch verschiedene Coaguline gewonnen, welche in spezifischer Weise auf verschiedene Sera, Caseïne, Albuminoide u. s. w. einwirken. Wir können aber darauf nicht weiter eingehen, da dies bereits zur reinen Biologie gehört — obgleich man zugeben muss, dass man die Kenntnis dieser Körper zweifellos nur der Mikrobiologie verdankt.

8. Anticoaguline.

Wenn man ein Tier mit einer der erwähnten coagulierenden Diastasen behandelt, so wird sein Serum dadurch anticoagulierend (Morgenroth, Briot). Das dem Labferment entsprechende Anticoagulin kommt normaler Weise im Serum verschiedener Tierspezies vor (namentlich auch beim Pferde), im Eieralbumin u. s. w.

9. Schlussfolgerungen.

Wie man sieht, ist die Entdeckung des Pfeiffer'schen Phänomens der Ausgangspunkt für wichtige weitere Entdeckungen geworden. Sie hat vor allem zu einer deutlichen Unterscheidung zwischen Immunität und bakericider, agglutinierender oder coagulierender Wirkung geführt — alles Dinge, die streng davon getrennt werden müssen. Die Entdeckung hat aber ausserdem neue Wege der Diagnostik (der Serodiagnostik) eröffnet, und wird vielleicht noch solche für eine anticelluläre oder antihumorale Therapie anbahnen. Schliesslich hat das Studium jenes Phänomens auch die phagocytäre Theorie nicht erschüttert, sondern nur noch neue, interessante Beiträge dazu geliefert.

V. Erworbene, durch Krankheit, erzeugte spezifische Immunität.

Die durch Krankheiten erzeugte Immunität ist bald eine sehr feste, wie bei vielen akuten Infektionskrankheiten, bald eine ganz unbeständige (Pneumonie, Cholera, Diphtherie). Und auch bei den ersteren giebt es manche, die mehr zu Recidiven neigen, als andere (Masern). Ferner besteht keinerlei Beziehung zwischen dem refraktären Zustande und etwaigen baktericiden, antitoxischen oder agglutinierenden Eigenschaften der Körpersäfte, sondern jener Zustand beruht nur auf der phagocytären Reaktion, wie im Vorhergehenden sattsam bewiesen ist (z. B. für das Erysipel und das Rückfallfieber).

Das Serum von Cholerarekonvaleszenten ist zuweilen präventiv, aber keineswegs konstant; ja, oft findet man normale Sera, die ihm in dieser Hinsicht überlegen sind.

Dasselbe gilt für das Serum von Typhoidrekonvaleszenten. Die durch einen Ileotyphus erworbene Immunität ist eine so feste, dass sie viele, viele Jahre jene schwankende Reaktion der Körpersäfte überdauert. Auch ist ja die agglutinierende Eigenschaft des Typhoidserums, wie bereits bemerkt, ein Anzeichen der eingetretenen Infektion, nicht aber eines gegen Typhoidbazillen refraktären Zustandes. (Widal[1]).

Das Serum von Diphtherierekonvaleszenten endlich kann zwar antitoxisch sein, ist es aber nicht notwendiger Weise; und auch hierbei ist das Serum gesunder Individuen demselben mitunter an antitoxischer Kraft überlegen.

VI. Erworbene, durch Vererbung erlangte spezifische Immunität.

Wenn der Fötus gleichzeitig mit der Mutter Immunität gegen eine Krankheit erlangt, so ist dies natürlich keine Vererbung im eigentlichen Sinne, ein Unterschied, auf den wir schon bei Besprechung der hereditären Infektion hingewiesen haben (s. o. S. 185 f). Denn im ersten Falle macht eben der Embryo gleichzeitig mit der Mutter selbst eine Infektion

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XI. 1897.

durch und erwirbt auf diese Weise intrauterin Immunität, während er dieselbe bei der eigentlichen Vererbung einfach von der Mutter übernimmt, die schon vor der Conception refraktär war.

Theorien über die hereditäre Immunität. Nach der Auffassung verschiedener Autoren liegt hierbei ein rein celluläres Phänomen vor, das den allgemeinen Gesetzen der Descendenz gehorcht. Danach muss die Vererbung sowohl von väterlicher wie mütterlicher Seite aus möglich sein. Ehrlich und Hübener[1]) dagegen, sowie Wernicke[2]) fassen dieselbe als lediglich auf passivem Widerstande beruhend auf, schreiben ihr also humoralen Ursprung zu. Hiernach bekommt der Fötus vom mütterlichen Organismus einen gewissen Vorrat von baktericiden oder antitoxischen Substanzen mit, welcher sich mehr oder minder rasch — meist recht schnell — nach der Geburt erschöpft. Die genannten Autoren leugnen also den Einfluss des Vaters. Thatsächlich giebt es ja auch keine direkten Beweise dafür, und wir können uns schlecht eine Vorstellung davon machen, wie ein solcher überhaupt möglich sein sollte. Vaillard[3]) will die hereditäre Immunität mit der phagocytären Theorie in Zusammenhang bringen. Seine Versuche erstrecken sich auf Vaccination gegen Tetanus mittelst des Toxines, gegen Milzbrand nach der Pasteurschen Methode, gegen Cholera mittelst abgetöteter Vibrionen und gegen den vibrio Metschnikovii mittelst lebender Vibrionen. Hiernach erklärt sich die Widerstandskraft des Neugeborenen dadurch, dass durch die mütterlichen Gegenkörper in den fötalen Leukocyten Veränderungen hervorgerufen worden sind. Die so erzeugte Widerstandskraft, die 3 bis 4 Monate anhält, würde also in einer Unempfindlichkeit der Leukocyten gegenüber den Toxinen und in einer verstärkten Energie gegenüber den Mikroorganismen bestehen.

---

1) Zeitschrift f. Hygiene und Infekt. Bd. XVIII. 1894. p. 51.

2) Wernicke, Vererbung der künstlich erzeugten Diphtherieimmunität bei Meerschweinchen. (Festschrift zur 100jährigen Stiftungsfeier des medicinisch-chirurgischen Friedrich-Wilhelm-Institutes.) Berlin. 1895.

3) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. X. 1896. p. 65 ff.

VII. Erworbene, durch Laktation erzeugte, spezifische Immunität.

Ehrlich[1]) hat nachgewiesen, dass junge Mäuse, die von frischen Muttertieren geworfen worden sind, dann aber von Weibchen gesäugt werden, die gegen Abrin, Ricin oder Tetanin immunisiert worden waren, lediglich durch die Thatsache der Laktation Immunität gegen jene Gifte erwerben.

Vaillard[2]) konnte diese Entdeckung zwar bestätigen, hat aber gleichzeitig dabei bewiesen, dass dies nicht bei allen Tierspezies so ist, denn beim Kaninchen und Meerschweinchen lässt sich Aehnliches nicht beobachten.

Viertes Kapitel.

Bildung der Gegenkörper.

Als Gegenkörper bezeichnen wir die antibakteriellen und antitoxischen Sera, ferner die Lysine und Agglutinine gegen Mikroorganismen und Zellen, sowie die Antilysine und Antiagglutinine der Zellen, endlich die Coaguline und Anticoaguline. Alle diese Substanzen entstehen nur im tierischen Körper, und es ist, bis jetzt wenigstens, noch nicht gelungen, sie künstlich darzustellen. Ehrlich ist der Meinung, dass die präventiven Gegenkörper (d. h. die wirksamen Bestandteile der antibakteriellen Sera) sowie die Antitoxine von den Zellen erzeugt werden, die gegen die Wirkung der Mikroorganismen oder der Toxine empfindlich sind. Hiernach bilden die Nervenzellen, auf denen sich ja vorzugsweise das Tetanustoxin niederschlägt, auch das Antitetanin. Allgemein angenommen ist wohl das folgende: dass nämlich die lymphoiden Organe die Choleragegenkörper (Pfeiffer und Marx)[3]), die Pneumokokken- und Typhoid-Antikörper (Wassermann)[4]) sowie die-

---

1) Zeitschrift für Hygiene. Bd. XII. 1882. p. 183ff.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. X. 1896.

3) Deutsche mediz. Wochenschrift. 1898.

4) Berliner klinische Wochenschrift. 1899. — Deutsche medizin. Wochenschrift. 1899.

jenigen gegen den bac. aërogenes (van Emden) erzeugen, was in Uebereinstimmung mit der Theorie Ehrlich's ist.

Metschnikoff[1]) dagegen und seine Schüler nehmen an, dass alle Gegenkörper, welches auch ihre Natur sein mag, nur in den phagocytären Zellen entstehen.

Wir wollen auf die hauptsächlichsten bis jetzt erschienenen Arbeiten etwas näher eingehen.

1. Bildung des Tetanusantitoxins.

Das Antitanin findet sich hauptsächlich im Blute; in geringerem Prozentsatze findet man es allerdings auch in den Transsudaten und in der Milch (Ehrlich), es sind aber nur Spuren davon im humor aqueus, im Urin und im Speichel nachzuweisen.

Man nahm zuerst an, dass diese Substanz aus dem Toxin selbst gebildet werde. Auch Roux und Vaillard[2]) waren anfangs dieser Meinung, gaben sie aber infolge verschiedener Experimente endgültig auf, wovon die folgenden die wichtigsten sind. Wenn man bei vaccinierten Tieren unter sehr vorsichtiger, wiederholter Blutentnahme schliesslich soviel Blut im Ganzen entnimmt, als das Tier normaler Weise zu haben pflegt, so nimmt dadurch die antitoxische Kraft des Serums durchaus nicht ab. — Oder man immunisiert zwei Kaninchen mit genau derselben Quantität von Toxin; während nun aber das eine jeden Tag nur ein klein wenig davon erhält, bekommt das zweite viel höhere Dosen, aber in weiteren Zwischenräumen. Alsdann ist das Serum des ersteren demjenigen des zweiten an antitoxischer Kraft bedeutend überlegen.

Nach Ehrlich sind die Antitoxine als normale Bestandteile des Zellprotoplasmas anzusehen, als „Seitenketten“, die gewöhnlich zur Ernährung der Zelle dienen. Sie besitzen eine Affinität für gewisse Toxine, durch welche sie neutralisiert und daran gehindert werden, ihre normale Funktion auszuüben. Der übrig bleibende Teil der Zelle ergänzt die nun fehlenden Teile im Ueberschuss, und hierdurch kommt es, dass letztere aus der Zelle heraustreten und in die Zirkulation geraten. So schlägt sich das Tetanin auf den Seitenketten der Nervenzellen nieder, die entweder daran zu Grunde gehen

1) Revue générale des Sciences. 1900.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VII. 1893. p. 65ff.

oder dagegen Widerstand leisten. Im letzteren Falle bilden sie die Seitenketten, welche ausgestossen werden und ihre Affinität für das Tetanin bewahren. Indem sie das Gift auf sich niederschlagen, schützen sie die Nervenzellen vor dem Untergang. Wassermann und Takaki[1]) schliessen aus ihren oben (s. S. 128f., 188 u. 226f.) erwähnten Versuchen, dass die Nervensubstanz das Tetanin zerstören kann. Nach unserer eignen Auffassung handelt es sich dabei nur um eine einfache, im Ganzen nicht sonderlich beständige Fixation des Giftes auf der Nervensubstanz nach Art einer Farbstoffreaktion.

Die im Institut Pasteur von Roux und Borrel[2]), Metschnikoff[3]), Marie[4]) und Morax[5]) angestellten Untersuchungen gestatten einen tieferen Einblick in den Mechanismus der Antitoxinbildung. Danach spielt das Gehirn dabei überhaupt keine Rolle. Denn es ist z. B. bei dem mit dem Toxine behandelten Huhne das Blut immer viel antitoxinreicher als das Hirn; trägt man das Gehirn ab, so nimmt die Kraft des letzteren sogar noch zu, wobei gleichzeitig Leukocytose auftritt; und auch bei dem immunisierten Meerschweinchen ist das Hirn weniger wirksam als das Blut, ja selbst weniger als die Leber oder die Nieren — endlich sterben die immunisierten Tiere, die ein stark antitoxisches Blut haben, wenn man ihnen Tetanin ins Gehirn einspritzt, ohne Ausnahme. Daraus ist zu schliessen, dass die Nervenzelle sich nie an das Gift gewöhnt, ja sie kommt augenscheinlich während der Vaccination gar nicht damit in Berührung. Wie soll man also angesichts dieser Thatsachen annehmen, dass sie Gegenkörper bilden könne, wo sich das Gehirn selbst so wenig antitoxisch erweist?

Dagegen haben wir bereits nachgewiesen, dass die Leukocyten das Toxin in sich fixieren können. Wie wir ferner soeben sahen, ist die durch Wegnahme des Gehirnes entstehende Steigerung der antitoxischen Kraft des Blutes bei dem mit Tetanin behandelten Huhne mit Leukocytose verbunden. Auch fand Metschnikoff, der bei immunisierten Tieren die Energie des Serums mit derjenigen von künstlich

1) Berliner klinische Wochenschrift. 1898.
2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XII. 1898.
3) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XII. 1898.
4) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XI. 1897. — Bd. XII. 1898.
5) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XII. 1898.

erzeugten Exsudaten verglich, dass letztere viel stärker antitoxisch sind. Diesen Thatsachen gegenüber erscheint es uns schwierig, etwas Anderes als die Phagocyten für die Erzeuger der Gegenkörper anzusehen.

Da Metschnikoff sich davon überzeugt hatte, dass die höheren und niederen Pflanzen kein Antitetanin zu bilden vermögen, studierte er die Entstehung des letzteren bei den verschiedensten Tierarten. Dabei kam er zu folgenden Schlüssen: Die wirbellosen Tiere können kein Antitoxin bilden, und die Bildung beginnt erst bei den Sauriern (Krokodiliern), die Fähigkeit zur Antitoxinbildung reicht also in der Entwickelungsgeschichte des Tierreiches viel weniger weit zurück, als die phagocytäre Reaktion. Ausserdem sind die die natürliche Immunität besitzenden Tiere, wie Huhn und Krokodil, sehr wohl imstande die Tetanuskörper zu bilden; auch ist das Auftreten der letzteren durchaus nicht an Hyperthermie gebunden. Beim Krokodil[1]) ist das Serum schon 24 Stunden nach der Tetanineinspritzung antitoxisch*), und das Huhn, welches ebenfalls ein antitoxisches Serum zu liefern vermag, reagiert auf jede Tetanineinspritzung mit Hypothermie (und Hyperleukocytose).

Uebrigens bildet das Krokodil nur dann Tetanus- (und Cholera-) Antitoxine, wenn man es auf einer Temperatur von mindestens 32° hält. Merkwürdiger Weise ist bei diesem Tiere die Fähigkeit zur Antitoxinbildung mehr entwickelt als selbst bei den Mammalien.

2. Bildung des Antiarsenins (Besredka)[2]).

Während der Immunisierung gegen arsenige Säure wird das Gift besonders in der Leber abgelagert. Es müssen deshalb besonders die Leberphagocyten an der Bildung des Gegengiftes beteiligt sein. Dieses letztere enthält merkwürdiger Weise keine Spur von Arsen. Obwohl man das Antiarsenin nicht direkt mit den Antitoxinen vergleichen kann, so schien uns doch die Erwähnung dieser Thatsachen an dieser Stelle nützlich.

---

*) Dasselbe wird ausserdem 6 Tage nach der Einspritzung von Choleratoxin hiergegen antitoxisch.

1) Metschnikoff, Russisches Archiv für Pathologie. Jan. 1896. p. 111.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899.

3. Die Pneumokokkengegenkörper.

Nach Wassermann[1]) entstehen die präventiven Gegenkörper hierbei im Knochenmark und häufen sich besonders in den lymphoiden Organen an. Leukocyten und Blutserum sollen in dieser Beziehung erst an zweiter Stelle kommen.

4. Bildung der Choleragegenkörper.

Nach Pfeiffer und Marx[2]) werden hierbei die Gegenkörper in den lymphoiden Organen gebildet. Sie sollen sich ausserdem in grossen Mengen im Blutserum, in der Milz — und zwar an dieser Stelle manchmal noch mehr als im Blutserum — im Knochenmark, in den Lymphknoten, in geringer Menge in den Leukocyten und in Spuren überall im Körper vorfinden.

5. Bildung der Agglutinine beim Bac. aërogenes.

Nach van Emden sollen sich diese Körper hauptsächlich in der Milz, daneben auch im Knochenmark (namentlich nach Milzexstirpation), in den Lymphknoten, die daran mitunter sogar reicher seien als die Milz, und selbst in der Leber bilden. Aus der Milz treten sie in die Zirkulation über, wo sie dann zu bestimmten Momenten reichlicher anzutreffen seien.

6. Bildung der Gegenkörper bei Typhoid.

Nach Wassermann[3]) entstehen dieselben wie beim Pneumokokkus im Knochenmark. Nach den Untersuchungen gen Deutsch[4]) verhält es sich folgendermassen:

Präventive Gegenkörper. — Wenn man Meerschweinchen dadurch immunisiert, dass man ihnen intraabdominell Agar-Agarkulturen einspritzt, die man 1 Stunde auf 60° erhitzt hat, so wird ihr Serum vom 4. oder 5. Tage ab präventiv. Die Wirksamkeit in dieser Hinsicht nimmt noch zu bis zum 11.—12. Tage, bleibt eine Zeit lang auf dieser Höhe,

1) Deutsche mediz. Wochenschrift. 1899.
2) Deutsche medizin. Wochenschr. 1898.
3) Deutsche medizin. Wochenschr. 1900.
4) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899.

und nimmt dann wieder ab. Wenn man nun die Wirksamkeit der Organe eines solchen immunisierten Tieres mit seinem Serum vergleicht, so erweisen sich Leber, Netz und Nebennieren fast völlig frei von Gegenkörpern, während das Peritonealexsudat zwar ebenso wirksam, als das Serum sein kann, aber niemals stärker ist; und das Knochenmark ist in $^1/_4$ oder $^1/_5$ der Fälle, die Milz in der Hälfte der Fälle dem Serum überlegen. Die lymphoiden Organe sind danach an der Bildung der Gegenkörper beteiligt, aber nicht mit zwingender Notwendigkeit. Denn wenn man die Tiere vor Beginn der Vaccination entmilzt, so bilden sich die Gegenkörper gerade so gut wie bei frischen Tieren. Entmilzt man die Tiere einige Tage nach Beginn derselben, so wird dadurch die immunisierende Kraft zwar gewöhnlich sehr geschwächt, jedoch auch nicht immer. Kurz, die betreffenden Substanzen werden zweifellos von den Makrophagen gebildet; denn diese sind nach der Einspritzung der Bazillen ins Peritoneum allein an der Phagocytose beteiligt; und zwar erfolgt die Verdauung der Mikroorganismen wohl allenthalben im Körper; wenn die Verdauung beendet ist, so werden die präventiven Substanzen secerniert.

Agglutinine. — Deutsch[1]) hat ferner bewiesen, dass die so immunisierten Meerschweinchen auch ein agglutinierendes Serum bekommen. Die Bildung dieser Gegenkörper findet gleichzeitig mit derjenigen der präventiven statt, ist aber doch nicht identisch damit. Denn während die stark agglutinierenden Sera immer auch sehr stark präventiv wirken, sind andere Sorten, die nur schwach agglutinieren, ganz gut zum Immunisieren brauchbar. Die agglutinierenden Gegenkörper finden sich in der Leber, den Nieren, den Nebennieren und im Peritonealexsudat nur in Spuren. Und auch die lymphoiden Organe enthalten niemals soviel davon, als das Serum. Vorhergehende Splenektomie ist ohne Einfluss auf die Quantität ihrer Bildung, dagegen vermindert die gleiche Operation, einige Tage nach Beginn der Immunisierung vorgenommen, den Grad der Concentration. Man muss daraus schliessen, dass die Gegenkörper entweder im Blute selbst entstehen, oder an andere Stellen gebildet werden, von denen aus sie rasch ins Blut übertreten. Da schon der normale

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899.

Zellsaft aus der Meerschweinchenlunge ein nicht spezifisches Agglutinin enthält, so ist es nicht wunderbar, dass die Lunge an agglutinierender Kraft das Blutserum übertrifft: die beiden Agglutinine, das normale (nicht spezifische) und das spezifische addieren sich eben zu einander. Natürlich hat der normale Lungensaft keine präventiven Eigenschaften.

Widal[1]) hat festgestellt, dass das Agglutinationsphänomen sich nicht nur bei Warmblütern findet. Man kann dasselbe 18 Tage nach Beginn der betr. Behandlung beim Krokodile konstatieren und nach 10—12 Tagen bei einem erwärmten Frosche; in letzterem Falle genügt es, die umgebende Temperatur über 12° zu halten, obwohl der Brutschrank vorzuziehen ist; endlich findet sich das Phänomen nach 15 Tagen bei einer im Brutschrank aufbewahrten Schildkröte. Wie man sieht, ist es also im Allgemeinen für den vorliegenden Zweck günstig (ähnlich wie beim Tetanusantitoxin) die thermischen Bedingungen bei Kaltblütern zu verändern.

7. Bildung der Gegenkörper bei Meerschweinchen, die mit Gänseblut behandelt werden (Metschnikoff)[2]).

Wie die roten Blutkörperchen der Gans beim Meerschweinchen zerstört werden, wurde bereits besprochen (siehe oben S. 253). Das normale Meerschweinchenserum agglutiniert die Erythrocyten der Gans nicht sehr bedeutend; dasjenige dagegen von behandelten Tieren thut dies sehr stark und löst sie ausserdem auf.

Die agglutinierende Eigenschaft lässt sich zuerst im Peritonealexsudat konstatieren und nach mehreren Tagen erst im Blute. Schliesslich ist aber die Abdominallymphe weniger wirksam als das Blutserum.

Die Fähigkeit zur Auflösung der Körperchen tritt erst auf, wenn das Peritonealexsudat resorbiert ist, und verschwindet früher, als die agglutinierende Eigenschaft. In dieser Beziehung ist die Abdominallymphe immer schwächer als das Blutserum.

Die Ödemflüssigkeit kann die Erythrocyten der Vögel zwar zum Zusammenkleben bringen, aber nicht auflösen.

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XI. 1897.

2) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899. p. 737 ff.

Wir wollen nun die hämatolytische Kraft der Organe eines normalen und eines behandelten Meerschweinchens vergleichen. Frisches Meerschweinchen: Netz, Mesenterialdrüsen und Milz (die Hauptbildungsstätten den Monokaryocyten) sind sehr wirksam; Knochenmark dagegen (die Hauptbildungsstätte der Polykaryocyten) und Leber gar nicht. Behandeltes Meerschweinchen: Hier finden sich dieselben Unterschiede. Das Netz wirkt hierbei aus dem Grunde nicht stärker hämatolytisch als beim normalen Meerschweinchen, weil dabei die auflösenden Substanzen wegen ihrer Affinität zum Hämoglobin und seinen Derivaten an den Trümmern der Erythrocyten haften bleiben (Ehrlich und Morgenroth). Wenn die Körperchen aber einmal vollständig verdaut sind, so wird das spezifische Lysin in das Blutplasma abgegeben. Obwohl es schwierig ist, alle Einzelheiten dabei genau zu verfolgen, so darf man, wenn man die Thätigkeit der Makrophagen bei der Resorption der roten Blutkörperchen und ihre auch normaler Weise vorhandenen hämatolytischen Eigenschaften berücksichtigt, doch wohl behaupten, dass diese Zellen die auflösenden Substanzen produzieren müssen.

8. Bildung des Antispermotoxines (Metschnikoff)[1].

Kastrierte Kaninchen liefern ein ebenso kräftiges Antispermotoxin, wie normale Tiere. Dieses geradezu typische Experiment beweist mit zwingender Kraft, dass nicht diejenigen Zellen die Antitoxinbildner sein können, welche gegen die betreffenden Toxine am empfindlichsten sind.

9. Schlussfolgerungen.

Alles Vorerwähnte lässt sich in dem einen Satze zusammenfassen, dass die verschiedenen Gegenkörper Produkte der Phagocytenthätigkeit sein müssen, wobei die Makrophagen die Hauptrolle zu spielen scheinen.

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIV. 1900. p. 1ff.

Fünftes Kapitel.

Abriss der Infektionskrankheiten der Pflanzen.

Dieses kurze Schlusskapitel ist lediglich dazu bestimmt, die wesentlichen Unterschiede klarzumachen, welche bei Infektionen zwischen Pflanzen und Tieren bestehen. Da nämlich die Pflanzen keine Wanderzellen besitzen, so können sie keinen aktiven Kampf gegen Mikroorganismen führen, und es kann keine entzündliche Reaktion eintreten. Wenngleich bei ihnen den zur Nekrose führenden Verletzungen das Phänomen der Zellvermehrung gegenüber steht, so handelt es sich dabei doch immer nur um einen Ersatz des verursachten Schadens. Die vegetabilischen Elemente sind eben alle „fixe Zellen" und müssen sich daher auch alle als solche verhalten. Die einzigen animalischen Affektionen, die sich einigermassen mit denjenigen der Pflanzen vergleichen lassen, sind jene torpiden Hautaffektionen, bei denen Mucedineenarten in die behaarten Hautgebilde gerade so eindringen, wie sie die Epidermis der Vegetabilien befallen. Vermutlich unterscheidet sich auch die Immunität, deren sich das Haar des Erwachsenen gegen eine bestimmte Trichophytie erfreut, in keiner Beziehung von derjenigen, die viele Pflanzen gegenüber Mikroorganismen besitzen. Diese Art von Immunität hat aber nichts zu thun mit der „natürlichen Immunität" die wir bisher kennen gelernt haben. Wenn wir daher weiterhin in diesem Kapitel mit Laurent von einer „künstlichen Immunität" reden werden, so wird dieser Ausdruck nach diesen Bemerkungen nicht zu Missverständnissen Veranlassung geben.

Natur der Infektionserreger.

Die meisten derselben sind Schimmelpilze (z. B. phytophthora infestans der Kartoffeln — peziza sclerotiorum bei verschiedenen Vegetabilien). Doch trifft man darunter auch recht häufig Blastomyceten z. B. das oidium des Weinstocks, oder saccharomyces (in verschiedenartigen schleimigen Ausschwitzungen). Was die Bakterien betrifft, so schienen sie bis noch vor Kurzem eine ganz untergeordnete Rolle zu spielen; sie werden aber neuerdings mehr und mehr bei zahlreichen Krankheiten erwähnt (Brand der afrikanischen Hirse — schleimige Absonderungen an verschiedenen Bäumen — Gummifluss des Zuckerrohrs und anderer

Pflanzen — verschiedene Formen von „Rost“ und „Fäule“ — Geschwülste am Oelbaum, an der Aleppopinie etc). Die Tabakkrankheit, die in Holland häufig vorkommt, und unter dem Namen „Mosaikkrankheit“ bekannt ist, muss nach Beijerinck auf ein *„contagium vivum fluidum“* zurückgeführt werden, wobei es sich zweifellos um unsichtbare Bakterien handelt.

Protozoen scheinen keine pflanzlichen Krankeiten hervorzurufen, doch können gewisse Myxomyceten (plasmodiophora brassicae) Knötchen an den Wurzeln der Cruciferen hervorrufen (Woronin-Nawachine). Die Einimpfung dieser Mikoorganismen ruft bei Tieren Granulome hervor. (Podwyssotzki[1].)

Um die Pathologie der Infektionskrankheiten bei Pflanzen haben sich hauptsächlich verdient gemacht: de Bary, Arthur und Boley, B. Frank, Burrill, Kramer, Migula, Ludwig, Russell, Laurent, Prillieux, Vuillemin, Sorauer u. s. w.

Infektionspforten und weitere Entwickelung.

Die Mucedineen können sich oberflächlich entwickeln; so umgibt z. B. oidium Tuckeri die kranken Teile mit einem dichten Mycelnetz. Sie können aber auch infolge ihrer ausserordentlichen Wachstumsenergie mehr oder weniger in die Tiefe eindringen, woraus mitunter eine, teleologisch betrachtet, nützliche Symbiose entspringen kann. So verhält es sich z. B. bei mycorrhiza, einem Schimmelpilz, dessen Mycel Verflechtungen mit den Wurzelzellen der Waldbäume eingeht. Nitrification kommt in der Humuserde des Waldes nicht vor. Man muss also annehmen, dass die Schimmelpilze die abgestorbene Materie umformen und dabei einen Teil ihres Stickstoffes an die Wurzel abgeben. (B. Frank).

Bakterien und Hefen dringen schwieriger als Schimmelpilze in das pflanzliche Gewebe ein. Daher sind sie auch meistens nur sekundäre Infektionserreger. Doch können auch sie nicht gerade selten ins Parenchym eindringen, wofür ja die schon erwähnten Wurzelbakterien der Leguminosen ein Beispiel sind.

Manche Krankheiten kann man schon übertragen, wenn

---

1) Centralblatt für Bakteriologie etc. Bd. XXVII. 1899.

man einfach den Boden damit infiziert, bei andern ist dies nur durch direkte Inokulation möglich. Unter den letzteren entwickeln sich dann manche in situ, andere erst weitab von der Inokulationsstelle. So entwickelt sich das „contagium vivum fluidum" von Beijerinck, mag man es nun auf den Boden ausgiessen oder auf einen beliebigen Punkt der Pflanze bringen, immer in den jungen Blättern.

Bedingungen und Mechanimus der Infektion.

Die vegetabilische Zelle wird vor Infektionen durch die Dicke ihrer Zellwand und die Reaktion des Zellsaftes geschützt. Dagegen besitzen nun die Mikroorganismen, welche sie infizieren können, zwei kräftige Angriffsmittel: sie können Toxine produzieren, die das Protoplasma abtöten, und Enzyme secernieren, welche die interstitiellen Lamellen und die Cellulosewände aufzulösen vermögen. Hiernach wird man unschwer die Bedingungen und den Mechanismus der Infektion verstehen.

Bedingungen, die vom Mikroorganismus abhängen. Hierbei kommt die Virulenz sowohl in pathogener sowie in toxischer Hinsicht in Betracht, wozu man als drittes noch das Vermögen, auflösende Diastasen zu bilden, hinzufügen kann. Laurent[1]) hat besonders einen Colibazillus studiert, der eine Kartoffelfäulnis erzeugen kann, wenn man ihn an das Wachstum auf Kartoffeln gewöhnt hat. Dieser Organismus verliert völlig seine Fähigkeit zu parasitärem Dasein, nachdem er eine Anzahl von Passagen auf künstlichen Nährböden durchgemacht hat und der Wirkung von Hitze und Licht ausgesetzt war. Er vermag ein Toxin zu bilden, welches das Protoplasma zusammenzieht, sowie eine Cytase, welche die trennenden Scheidewände in alkalischem Medium zu verflüssigen imstande ist. Toxin sowohl wie Cytase können recht weit diffundieren, denn die charakteristischen Läsionen reichen viel weiter als man die Bazillenhäufchen nachweisen kann. Beides, Toxin und Enzym, kann man auch aus kranken Kartoffeln und künstlichen Nährböden extrahieren.

Schon de Bary[2]) hatte beim Studium der sclerotinia

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899. p. 1—48.

2) de Bary, Ueber einige Sklerotinien und Sklerotienkrankheiten. Botanische Zeitung. 1886. No. 22—27.

libertiana (Mucedinee) ein toxisches Sekret gefunden. Dabei fand aber die Verdauung bei sauerer Reaktion statt (bei Gegenwart von Oxalsäure).

Laurent ist es gelungen, verschiedene Colibazillusrassen, ja selbst den Typhoidbazillus für die Kartoffeln pathogen zu machen.

Bedingungen von Seiten der Pflanzen. Auch hierbei soll uns der Colibazillus als Beispiel dienen. Verschiedene Arten von Kartoffeln sind dagegen immun. Diesen refraktären Zustand kann man schwächen, wenn man den Zellsaft alkalisch macht oder indem man darauf die soeben erwähnten Filtrate (Toxin und Cytase) einwirken lässt. Andererseits kann man die Widerstandskraft der für die Infektion empfänglichen Arten erhöhen, wenn man dazu den Zellsaft der refraktären Arten hinzufügt.

Laurent und viele andere haben darauf hingewiesen, dass die Ernährung der Pflanzen eine wichtige Rolle spielt bei der Prädisposition der Pflanzen für Infektionskrankheiten. Ein Ueberschuss von Stickstoffdüngung begünstigt die Entwickelung des Rostes der Getreidearten, sowie diejenige der phytophthora infestans bei Kartoffeln. — Kalisalze vermindern die Empfindlichkeit des Weinstockes gegen verschiedene Affektionen, namentlich auch gegen die Oidiumkrankheit. — Kalk, stickstoffhaltiger Dünger und Kali begünstigen die Fäulnis der Kartoffeln, während Phosphate den entgegengesetzten Einfluss haben. Die Ernährung wirkt dadurch, dass sie die Reaktion des Zellsaftes ändert. Wenn derselbe sauer oder zu stark sauer wird, so wird dadurch die Pflanze empfänglich oder unempfänglich für Mikroorganismen, deren Cytasen eine sauere Reaktion verlangen, und umgekehrt.

Wie bereits bemerkt, sind die Gewebe in ausgewachsenem Zustande viel weniger Infektionen ausgesetzt als im Jugendzustande, und zwar deshalb, weil sie dann viel schwieriger von den Enzymen der Mikroorganismen angegriffen werden; dies lässt sich durch direkte Experimente beweisen (de Bary).

Folgen der Infektion.

Die Mikroorganismen rufen sehr verschiedenartige Läsionen hervor, teils degenerativen Charakters, wie Nekrosen, schleimige Ausschwitzungen von verschiedenem Aussehen, gummiartiges Einschmelzen der Gewebe, Fäulnis etc.; teils

hyperplastischen Charakters: Knötchen und Tumoren, zum Teil von beträchtlicher Ausdehnung. Im letzteren Falle wird die Zellproliferation bis zur Bildung von wirklichen Neoplasmen gesteigert, welche die ganze Pflanze umfassen können: z. B. wenn euphorbia cyparissias von uromyces pisi infiziert wird. Wir treffen hierbei wieder die Art und Weise an, wie sich die fixen Elemente verhalten: bald werden sie auf mehr oder weniger grobe Weise zerstört, bald vermehren sie sich und ersetzen mehr oder weniger vollständig den Verlust, den das Parenchym erfahren hatte, bald endlich findet die Reproduktion bei ihnen mit einer Ueppigkeit statt, die uns ganz unverständlich ist.

Sachregister.

Namenregister.

Systematisches Inhaltsverzeichnis.

Erster Teil.

Anatomie und Physiologie der Mikroorganismen.

Erstes Kapitel.

Zweites Kapitel.

Zweiter Teil.

Phagocyten. Infektion. Immunität.

Erstes Kapitel.

Zweites Kapitel.

Berichtigungen und Zusätze.

Seite 9, Anm. 1. Ausser Annales de l'Institut Pasteur. Bd. II. 1888. p. 506 siehe Metschnikoff, Ueber die phagocytäre Rolle der Tuberkelriesenzellen, Virchow's Archiv. Bd. CXIII. 1888. p. 70.

Seite 11, Zeile 7 von oben das Wort „(Hefen)" zu streichen.

Seite 20, Zeile 2 von unten, Anm. 1 statt „kleiner" ist „kleinster" zu lesen.

Seite 45, Zeile 3 von unten, Anm. 4): Statt „Russisches Archiv für Pathologie. Bd. V. 1898" ist zu lesen: „Annales de l'Institut Pasteur. Bd. XIII. 1899. p. 788."

— — Zeile 1 von unten, Anm. 6): Statt „Bd. XVI" zu lesen „Bd. XX."

Seite 55, Zeile 4 von unten, Anm. 2): Statt „Traité de botanique 1891" zu lesen „Comptes rendus de l'Académie des scs. T. LVIII. 1864."

Seite 89, Zeile 21 von oben: Statt „phosphorescierenden" zu lesen „fluorescierenden."

Seite 104, Zeile 1 u. 2 von unten, Anm. 2): Statt Kitt, Untersuchungen über den Stäbchenrotlauf der Schweine und dessen Schutzimpfung. Münchener Jahresberichte für 1886—1887" zu lesen „Centralblatt für Bakteriologie etc. Bd. XXII. 1897. p. 726 ff. (Vergl. indessen dazu die Bemerkungen desselben Autors ibid. XXIII. 1897)."

Seite 113, Zeilen 20 von oben: Statt „Pattevin" lies „Pottevin".

Seite 124, Zeile 13 von unten: Statt „baktericiden" lies „bakteriellen".

Seite 146, Zeile 12 von unten: Statt „Le Dautec" lies „Le Dantec".

Seite 174, Zeile 9 von oben: Statt „Cilienarten" zu lesen „Ciliatenarten".

Druck von L. Schumacher in Berlin.

